

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年5月31日 (31.05.2001)

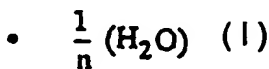
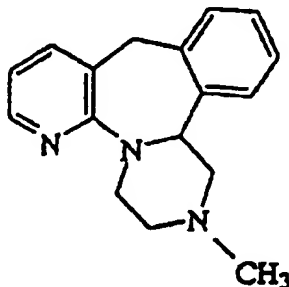
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/38330 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 471/14, (72) 発明者; および
A61K 31/55, A61P 25/24 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井石栄一 (IISHI, Eiichi) [JP/JP], 今宮勝之 (IMAMIYA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住化ファインケム株式会社 総合研究所内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06687
- (22) 国際出願日: 2000年9月28日 (28.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 弁理士 細田芳徳 (HOSODA, Yoshinori); 〒540-0012 大阪府大阪市中央区谷町二丁目8番1号 大手前M2ビル 細田国際特許事務所内 Osaka (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (81) 指定国 (国内): AU, CA, IN, JP, US.
特願平 11/333049
1999年11月24日 (24.11.1999) JP
特願平 2000-67476
2000年3月10日 (10.03.2000) JP
特願平 PCT/JP00/04835
2000年7月19日 (19.07.2000) JP
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住化ファインケム株式会社 (SUMIKA FINE CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒555-0021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 Osaka (JP).
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANHYDROUS MIRTAZAPINE CRYSTALS AND PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: 無水ミルタザピン結晶およびその製造方法



(57) Abstract: Lowly hygroscopic anhydrous mirtazapine crystals exhibiting a moisture absorption of as low as 0.6 wt. % or below as stored for 500 hours in the air under the conditions of 25 °C, relative humidity of 75 %, and atmospheric pressure; a process for the production thereof; crystals of mirtazapine hydrates represented by formula (I); and a process for the production thereof (wherein n is an integer of 1 to 5). According to the process, stable anhydrous mirtazapine crystals little exhibiting hygroscopicity can be produced by simple industrial means, and the obtained anhydrous mirtazapine crystals are suitably

usable as antidepressant by virtue of their extremely low hygroscopicity.

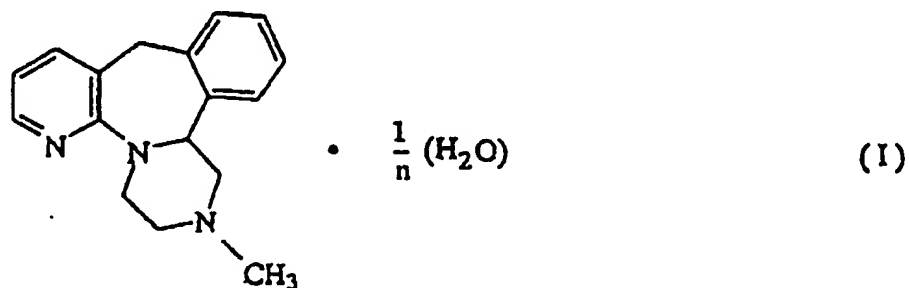
[続葉有]

WO 01/38330 A1



(57) 要約:

25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶、その製造方法、式(1)：



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるミルタザピン水和物の結晶、及びその製造方法。本発明の製造方法によれば、吸湿性がほとんどない安定な無水ミルタザピン結晶を簡便な工業的方法により製造することができ、また、本発明の無水ミルタザピン結晶は、優れた低吸湿性を有するものであるので、例えば、抗鬱剤として好適に使用しうるものである。

明 細 書

無水ミルタザピン結晶およびその製造方法

技術分野

本発明は、無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびにミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、抗鬱剤として有用な低吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびに該無水ミルタザピン結晶の製造中間体として有用なミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法に関する。

背景技術

ミルタザピンの純度を高める方法としては、ミルタザピンを石油エーテルなどから再結晶させる方法が提案されている（米国特許第4,062,848号明細書）。

しかし、この方法に、純度が95～99%程度の粗製ミルタザピンを用いた場合には不純物が油状で析出するため、ミルタザピンの結晶化が阻害され、しかも高純度を有するミルタザピンを結晶化させることが困難となるという欠点がある。

。

また、このミルタザピンの結晶は、吸湿性を有するため、乾燥条件下でないと取扱いおよび保存ができないという欠点がある。

従って、粗製のミルタザピンから高純度を有するミルタザピンを効率よく製造することができる製法の開発、および吸湿性が低いミルタザピン結晶の開発が待ち望まれている。

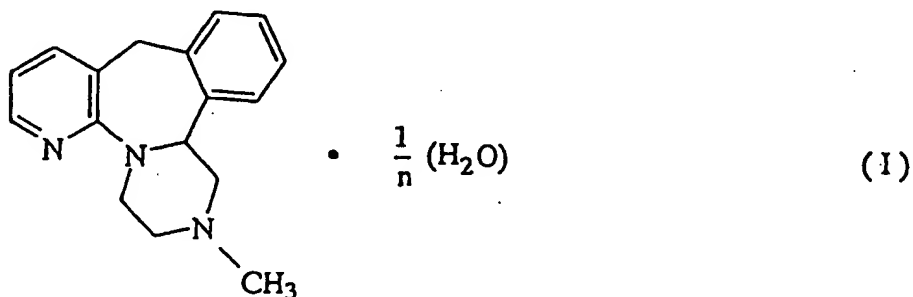
本発明の目的は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、粗製ミルタザピンから高純度ミルタザピンを効率よく製造しうる方法、および低吸湿性を有する無水ミルタザピン結晶およびその製造方法、ならびに該無水ミルタザピン結晶の

製造中間体として有用なミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法を提供することである。

発明の開示

本発明によれば、

- (1) 25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶、
- (2) ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶の製造方法、ならびに
- (3) 式(I)：



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるミルタザピン水和物の結晶およびその製造方法が提供される。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の実施例1で得られたミルタザピン水和物の結晶の赤外吸収スペクトルを示す図である。

第2図は、本発明の実施例7および比較例3で得られた無水ミルタザピン結晶

の吸水量の経時変化を示す図である。

第3図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のX線回折図である。

第4図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶の分子構造図である。

第5図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のa軸方向の結晶構造図である。

第6図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のb軸方向の結晶構造図である。

第7図は、本発明の実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶のc軸方向の結晶構造図である。

第8図は、本発明の実施例10で得られた無水ミルタザピン結晶のX線回折図である。

第9図は、本発明の実施例9で得られた無水ミルタザピン結晶を粉砕させたときの粒子の顕微鏡写真である。

第10図は、本発明の実施例9で得られた無水ミルタザピン結晶を粉砕させた後、乾燥させたときの粒子の顕微鏡写真である。

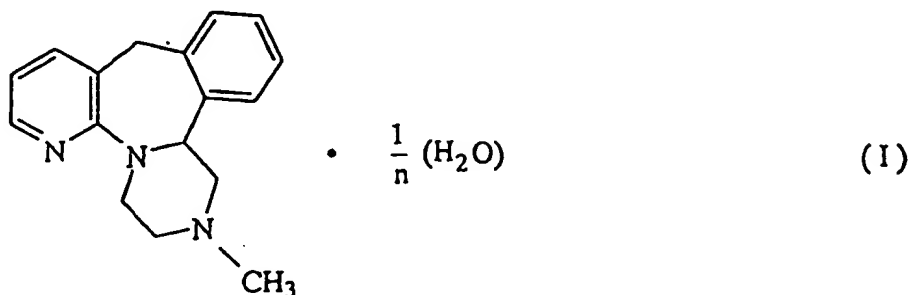
発明を実施するための最良の形態

本明細書において、無水ミルタザピン結晶の「無水」とは、実質的にミルタザピン結晶が水分を含有していないことを意味する。より具体的には、無水ミルタザピン結晶の水分量は、0.5重量%以下、好ましくは0.3重量%以下であることが十分な低吸湿性を付与する観点から望ましい。

本発明の低吸湿性無水ミルタザピン結晶は、25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下であるので、結晶の取扱い及び製剤化が容易になり、保存安定性が向上する。

無水ミルタザピン結晶の原料化合物としては、ミルタザピン水和物の結晶を用いることができる。

ミルタザピン水和物の結晶としては、式 (I) :



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるものが挙げられる。式中、nは2または3であることが好ましい。なかでも、nは2であること、即ち、ミルタザピン1/2水和物の結晶が、結晶性、取扱性および保存安定性の観点から好ましい。このミルタザピン1/2水和物の結晶は、X線回折において、回折角(2θ)が9.28、14.36、20.46および26.92であるときに、特有の回折ピークを有するものである。

ミルタザピン水和物の結晶は、例えば、粗製ミルタザピンを出発物質として使用することにより、以下のようにして容易に調製することができる。なお、粗製ミルタザピンは、純度が99%以下程度のものであり、例えば、米国特許第4,062,848号明細書に記載されている方法によって調製することができる。

より具体的には、本発明に用いられる粗製ミルタザピンとは、粗製ミルタザピン2gをメタノール10mLに溶解させ、10mm石英セルにて波長600nmにおける吸光度および波長400nmにおける透過率を測定装置〔(株)島津製作所製、UV-2500PC〕で測定したときに、波長600nmにおける吸光度が0.1以上であり、波長400nmにおける透過率が30%以下であって、かつ色差計〔日本電色工業(株)製、色差計Z-300A〕で測定したときの色

差計でのb値が10以上であるものをいう。

粗製ミルタザピンからミルタザピン水和物の結晶を製造するにあたって、まず、粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどの低級アルコール；ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトンなどのケトン；酢酸メチルなどのエステル；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性有機溶媒などの水溶性有機溶媒と、水との混合溶媒が挙げられる。水溶性有機溶媒のなかでは、メタノール、エタノールなどの低級アルコールが好ましい。なお、水溶性有機溶媒100重量部に対する水の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、50～2000重量部、好ましくは80～1000重量部であることが望ましい。

溶媒の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、通常、ミルタザピン100重量部に対して50～3000重量部、好ましくは50～2000重量部、より好ましくは100～1000重量部であることが望ましい。

粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させる際の温度は、特に限定がないが、不純物を不溶物として析出させ、効率よく除去する観点から、通常、0～80℃、好ましくは0～60℃、さらに好ましくは0～10℃であることが望ましい。

なお、粗製ミルタザピンを60～80℃の温度で溶媒に溶解させた場合には、得られるミルタザピン水和物の純度を向上させる観点から、粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させて得られた粗製ミルタザピン溶液に、水を添加することが好ましい。水の量は、純度および色相の改善の観点から、溶媒100重量部に対して10～100重量部程度であることが好ましい。

また、色相を改善するために、粗製ミルタザピン溶液に脱色炭を適宜添加してもよい。脱色炭の使用量は、純度及び色相の改善の観点から、粗製ミルタザピン100重量部に対して、0.5～10重量部程度であることが好ましい。

次に、色相を改善するために、この脱色炭を添加した粗製ミルタザピン溶液の

液温を0～70℃、好ましくは0～30℃程度の温度で10～60分間攪拌することが好ましい。

次に、脱色炭を濾別し、該脱色炭をメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水溶性有機溶媒で洗浄し、結晶形を揃えるために、0～10℃程度の温度まで冷却することが好ましい。

次に、得られたミルタザピン溶液には、結晶析出の観点から、水を粗製ミルタザピン100重量部に対して100～1000重量部程度の量で滴下することが好ましい。その後、得られた溶液を0～5℃程度の温度に冷却し、結晶形を揃えるために、ミルタザピン水和物の結晶の種晶をその溶液に添加してもよい。この種晶の量は、特に限定されないが、粗製ミルタザピン100重量部に対して0.05～1重量部程度であればよい。

なお、ミルタザピンを溶解し、晶析させる操作においては、窒素などの不活性ガス雰囲気下で行なうことが着色を防ぐ観点から好ましい。

なお、得られたミルタザピン水和物の結晶を濾取した後には、必要により、例えば、メタノール、エタノールなどの水溶性有機溶媒、水、または該水溶性有機溶媒と水との混合溶媒で洗浄し、次いで乾燥させてもよい。かくしてミルタザピン水和物の結晶が得られる。得られたミルタザピン水和物の結晶の平均粒子径は、通常、60～150μmであるが、必要により、ハンマーミルなどの粉碎機で粉碎してもよい。

次に、前記ミルタザピン水和物の結晶から、無水ミルタザピン結晶を製造する方法について説明する。

低吸湿性の無水ミルタザピン結晶は、前記のようにして含水溶媒から結晶化させて得られたミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることによって容易に製造することができる。この無水ミルタザピン結晶は、X線回折において、回折角(2θ)が9.14、9.38、14.16、18.46、18.56および20.

56であるときに、特有の回折ピークを有するものである。

なお、ミルタザピン水和物の結晶を乾燥する前には、その乾燥を効率よく行なうことができるようにするために、ミルタザピン水和物の結晶を粉砕することが好ましい。この粉砕は、生成したミルタザピン水和物の結晶を濾過した後に行なうが、ミルタザピン水和物の結晶の粉砕を効率よく行なうために、該ミルタザピン水和物の結晶を予備乾燥させることが好ましい。予備乾燥は、ミルタザピン水和物の結晶を40～80℃の温度に1～6時間程度加熱することによって行なうことができる。

粉砕は、例えば、ハンマーミル、カッターミル、アトマイザーなどの粉砕機を用いて行なうことができる。粉砕は、粉砕後のミルタザピン水和物の結晶の平均粒子径が10～70 μm 、好ましくは20～60 μm 程度となるように行なうことが望ましい。なお、この平均粒子径の測定は、(株)島津製作所製、SALD 1100を用い、媒体として水、また分散剤としてトリトンX-100（ローム・アンド・ハース社製、商品名）を用いて行なうことができる。

乾燥は、加熱下で行なうことが好ましい。この場合、加熱温度は、乾燥時間を短縮させる観点およびミルタザピン水和物の変質を回避する観点から、70～110℃、好ましくは85～110℃、より好ましくは90～105℃であることが望ましい。

乾燥を減圧下で行なうことにより、さらに乾燥時間を短縮させることができる。減圧度は、強力な真空ポンプを使用せずに、短時間で乾燥を行なう観点から、1.33～13300 Pa、好ましくは10～6650 Pa、より好ましくは100～1995 Paであることが望ましい。

ミルタザピン水和物の結晶の乾燥は、得られる無水ミルタザピン結晶の水分量が0.5重量%以下、好ましくは0.3重量%以下となるまで行なうことが、得られる無水ミルタザピン結晶に、優れた低吸湿性を付与する観点から望ましい。

かくして得られるミルタザピン結晶は、25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときであっても、吸湿量が0.6重量%以下であるという格別顕著に優れた性質を発現するものである。

以上説明したように、本発明の製造方法によれば、ミルタザピン水和物の結晶を出発物質として、低吸湿性の無水ミルタザピン結晶を容易に工業的規模で製造することができる。

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

調製例〔粗製ミルタザピンの製造〕

300mL容のフラスコに、濃硫酸144gを仕込んだ後、2-(4-メチル-2-フェニルピペラジーン-1-イル)ピリジン-3-メタノール40gを添加し、30～40℃で8時間攪拌した。

得られた反応混合物を、水258.8gを仕込んだ1L容のフラスコ内に滴下し、次いで水28.8gでフラスコ内を洗浄した。次に、この反応混合物のpHを25%水酸化ナトリウム水溶液で約1.8とし、脱色炭1.9gで脱色し、濾過し、水38gで洗浄した。

次に、この洗浄後の溶液にトルエン60mLを添加し、次いで約50℃の25%水酸化ナトリウム水溶液を添加してこの溶液のpHを8.3とした。その後、この溶液を75～80℃で水層と有機層の二層に分液した。有機層に、55～60℃でヘプタン41gを滴下した後、0～5℃に冷却した。同温度で、1時間攪拌し、濾過した。

得られた結晶を、トルエン40gとヘプタン31gの冷混合溶媒（約0～5℃）で洗浄し、60℃で減圧乾燥したところ、黄色の粗製ミルタザピン31.7gが得られた。その収率は84.6%であり、高速液体クロマトグラフィーによる純度（以下、HPLC純度という）は97.5%であった。

実施例 1

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）76gをエタノール186gに60℃で溶解し、これに水228gと脱色炭760mgを添加し、70～75℃で30分間保温した。この溶液を濾過し、脱色炭をエタノール6.2gで洗浄した後、得られた濾液および洗浄液を20～30℃に冷却した。

次に、この溶液に、水714gを30分間かけて滴下し、0～5℃で1時間冷却し、結晶を濾過し、エタノール15gと水80gの冷混合溶媒（約0～5℃）で洗浄した。その後、この結晶を70℃で乾燥して、ミルタザピン水和物の結晶77.05gを得た。得られたミルタザピン水和物の物性は、以下のとおりであった。

- (1) 水分量：2.3重量%
- (2) HPLC純度：99.6%
- (3) 融点：121～123℃
- (4) 赤外吸収スペクトル：第1図に示す。

実施例 2

実施例1で得られたミルタザピン水和物71gをtert-ブチルメチルエーテル356gに50℃で溶解し、常圧で55℃の温度で水とtert-ブチルメチルエーテルとを共沸脱水し、tert-ブチルメチルエーテル255.3gを留去した。

次に、この溶液を0～5℃に冷却し、30分間熟成し、濾過した。得られた結晶を冷tert-ブチルメチルエーテル（約0～5℃）52gで洗浄し、乾燥して白色のミルタザピン52gを得た。このミルタザピンのHPLC純度は、99.9%であった。

実施例 3

実施例 1 で得られたミルタザピン水和物 5 g を減圧下で 55℃で 2 時間予備乾燥させた。水分量は 2.6 重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉砕し、平均粒子径〔測定装置：(株)島津製作所製、SALD1100、媒体：水、分散剤：トリトン X-100 (ローム・アンド・ハース社製、商品名)にて測定、以下同じ〕が 20.97 μm の粉末を得た。

この粉末を 90℃で 1333 Pa の減圧下で 6 時間乾燥したところ、水分量が 0.4 重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、41.2 μm であった。

実施例 4

実施例 1 で得られたミルタザピン水和物 5 g を減圧下で 55℃で 2 時間予備乾燥させた。水分量は 2.8 重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉砕し、平均粒子径が 52.87 μm の粉末を得た。

この粉末を 90℃で 1333 Pa の減圧下で 10 時間乾燥したところ、水分量が 0.25 重量%となった。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、110.4 μm であった。

実施例 5

実施例 1 で得られたミルタザピン水和物 5 g を減圧下で 55℃で 2 時間予備乾燥させた。水分量は 2.7 重量%であった。

次に、この予備乾燥させたミルタザピン水和物を乳鉢で粉砕し、平均粒子径が 47.7 μm の粉末を得た。

この粉末を 90℃で 1333 Pa の減圧下で 4 時間乾燥したところ水分量が 0.4 重量%となり、さらに 3 時間乾燥したところ水分量が 0.27 重量%となっ

た。その乾燥後の粉末の平均粒子径を調べたところ、 $110.4\text{ }\mu\text{m}$ であった。

比較例 1

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）10gをトルエン13gに75℃で加熱溶解させ、脱色炭500mgで脱色し、濾過した後、0～5℃に冷却して晶析させた。その後、濾過して結晶を回収し、乾燥してミルタザピン8.1gを得た。色相は淡黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンのHPLC純度は、98.8%であった。

比較例 2

粗製ミルタザピン（HPLC純度：98.4%）10gをtert-ブチルメチルエーテル15gに55℃で溶解し、脱色炭500mgで脱色し、濾過し、0～5℃に冷却して晶析した。

得られた結晶を濾過し、乾燥してミルタザピン8.6gを得た。得られたミルタザピンの色相は淡黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンのHPLC純度は、98.2%であった。

製造例 1

精製濃硫酸5027.9gを仕込んだ反応容器に、窒素雰囲気、米国特許第4,062,848号明細書に記載の方法に準じて調製した1-(3-ヒドロキシメチルピリジル-2-イル)-2-フェニル-4-メチルピペラジン1396.8gを攪拌下、0～30℃で分割して添加した。添加後、反応容器内の温度を30～40℃で8時間保温した。

次に、得られた生成物を高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLCという）で分析した結果、反応溶液中にはミルタザピンが98.1%生成していた。

この反応溶液に、0～5℃で水8660gを滴下し、さらに水1397gを添加した。その後、この反応溶液に、水酸化ナトリウム3143gを水9428gに溶解させた溶液を30℃以下の温度で滴下し、pHを1～2に調整した。次に、その反応溶液に、20～30℃で脱色炭67gを添加して脱色し、濾過し、水1330gで脱色炭を洗浄した。濾液に、トルエン2095gを添加して洗浄し、トルエン層を分液し、水層にトルエン2095gを添加し、次いで水2810gに水酸化ナトリウム936gを溶解させた溶液を50℃以下の温度で滴下し、pHを8以上とした。その後、75～80℃で分液し、有機層を分取した。

次に、この有機層に、50～60℃でヘプタン2095mLを滴下し、結晶を析出させ、0～5℃に冷却した後、1時間熟成した。濾過後、トルエン1600mLとヘプタン1600mLを混合して0～5℃に冷却した液で結晶を洗浄し、粗製ミルタザピン〔波長600nmにおける吸光度：2.4154、波長400nmにおける透過率：0.01%、色差計のb値：22.0〕1111.8gを得た。

得られた粗製ミルタザピンの収率は85%であり、HPLC純度は99.0%であった。

実施例6

製造例1で得られた粗製ミルタザピン120gをメタノール360mLに溶解させ、脱色炭1.2gを添加して脱色し、濾過した後、メタノール12mLで脱色炭を洗浄した。その後、20～30℃で、攪拌下、イオン交換水1116mLを滴下し、1時間熟成した。

次に、その溶液を0～5℃で1時間冷却し、濾過した後、メタノール43.2mLとイオン交換水129.6mLとを混合した液温が0～5℃の液で結晶を洗浄した。この結晶を60℃で乾燥してミルタザピン1/2水和物の結晶121.25gを得た（収率97.7%）。

実施例 7

実施例 6 で得られたミルタザピン 1 / 2 水和物の結晶を 1 3 3 0 ~ 1 8 6 2 P a の減圧下で 9 0 ~ 9 5 °C で乾燥した。得られた無水ミルタザピン結晶の水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0. 1 重量%であった。また、その融点は 1 1 4 ~ 1 1 6 °C であった。

比較例 3

製造例 1 で得られた粗製ミルタザピンを米国特許第 4, 062, 848 号明細書に記載の方法に準じて再結晶させた。すなわち、製造例 1 で得られた粗製ミルタザピン 2 0 g を tert- ブチルメチルエーテル 1 4 0 m L に加熱溶解させ、脱色炭 0. 2 g およびセライト 0. 2 g を添加して脱色濾過し、その溶液の量が 4 1. 2 g となるまで濃縮し、これに tert- ブチルメチルエーテル 5. 4 g を添加し、3 °C まで冷却して結晶化した。その後、濾過し、5 0 °C で乾燥してミルタザピンの結晶 1 6. 5 g を得た。

次に、この結晶 1 0 g を石油エーテル（沸点：4 0 ~ 6 0 °C）2 0 0 m L に加熱溶解し、0 ~ 5 °C に冷却してミルタザピンの結晶 4 g を得た。

得られたミルタザピンの結晶を 1 3 3 0 ~ 1 9 9 5 P a の減圧下、9 0 ~ 9 5 °C で乾燥し、その水分量をカール・フィッシャー法で測定したところ、0. 1 重量%であった。

次に、実施例 7 および比較例 3 で得られたミルタザピンの結晶をシャーレに入れ、相対湿度が 7 5 % で室温が 2 5 °C の恒温室内に入れ、その結晶の吸湿量の変化を調べた。その結果を第 2 図に示す。なお、吸湿量は、式：

〔吸湿量（重量%）〕

= 〔吸湿後の結晶の重量（g）- 吸湿前の結晶の重量（g）〕

÷ 〔吸湿前の結晶の重量（g）〕 × 1 0 0

によって求められる。

第2図に示された結果から、実施例7で得られた無水ミルタザピン結晶は、比較例3で得られたミルタザピン結晶と対比して、500時間経過後における吸湿量が非常に低く、低吸湿性に著しく優れていることがわかる。

実施例8

粗製ミルタザピン（HPLC純度：99.0%）1195.46gをメタノール4728gに0～5℃で溶解し、これに脱色炭12gを添加し、5℃で15分間攪拌した。この溶液を0～5℃で濾過した後、イオン交換水4065gを濾液に流入し、種晶100mgを加えた。0～10℃でイオン交換水9707gを滴下し、結晶化させた。0～5℃で1時間攪拌し、結晶を濾過し、メタノール340gとイオン交換水1291gの混合液（液温：0～5℃）で結晶を洗浄した。減圧下（4～5.3kPa）、50～60℃で水分量が3.5重量%以下となるまで乾燥し、粉碎機（ハンマーミル）で粉碎し、平均粒子径が20μmのミルタザピン水和物の結晶を得た。

粉碎前のミルタザピン水和物の結晶のX線回折を調べた。その結果を第3図に示す。また、X線回折の測定条件を以下に示す。

〔X線回折の測定条件〕

- ① 測定装置：理学電機（株）製、A7RV
- ② 照射X線：CuK α 線
- ③ 加速電圧：30kV
- ④ 加速電流：15mA

X線回折の結果に基づいて、結晶パラメータを求めた。その結果は、以下のとおりである。

- ① 結晶系：単斜晶系
- ② ブラベー格子：Primitive(単純)

③ 空間群：(P 2₁ / α)

④ Z 値：4

⑤ 格子パラメーター

$$a = 9.006(1) \text{ \AA}$$

$$b = 17.309(2) \text{ \AA}$$

$$c = 9.801(1) \text{ \AA}$$

$$\beta = 106.07(1)^\circ$$

$$V = 1468.1(4) \text{ \AA}^3$$

以上の結果に基づいて最小二乗法による精密化を行ない、原子座標、等方性温度因子(Beq) および占有率(occ)、異方性温度因子、原子間(結合)距離、結合角度、ならびにねじれ角を求めた。

原子座標、等方性温度因子および占有率を表 1 に、異方性温度因子を表 2 に、原子間(結合)距離を表 3 に、結合角度を表 4、ねじれ角を表 5 に示す。

表 1

原子	x	y	z	Beq	occ
O(1)	0.0169(7)	-0.0493(4)	-0.0037(8)	11.0(2)	0.5000
N(1)	0.1821(3)	0.0888(1)	0.6597(2)	4.48(5)	1.0000
N(2)	0.2627(3)	0.0830(1)	0.4534(2)	3.99(5)	1.0000
N(3)	0.2717(3)	-0.0037(1)	0.2097(2)	5.13(6)	1.0000
C(1)	0.2607(3)	0.1216(1)	0.5778(2)	3.62(5)	1.0000
C(2)	0.1886(4)	0.1227(2)	0.7839(3)	5.23(7)	1.0000
C(3)	0.2711(4)	0.1893(2)	0.8307(3)	5.27(7)	1.0000
C(4)	0.3545(3)	0.2211(2)	0.7466(3)	4.55(6)	1.0000
C(5)	0.3530(3)	0.1877(1)	0.6187(3)	3.69(5)	1.0000
C(6)	0.4462(3)	0.2180(1)	0.5253(3)	3.79(5)	1.0000
C(7)	0.3407(3)	0.2520(1)	0.3915(2)	3.39(5)	1.0000
C(8)	0.3471(3)	0.3302(1)	0.3632(3)	4.03(5)	1.0000
C(9)	0.2487(3)	0.3628(1)	0.2438(3)	4.70(6)	1.0000
C(10)	0.1400(3)	0.3174(2)	0.1527(3)	4.66(6)	1.0000
C(11)	0.1297(3)	0.2401(2)	0.1800(3)	4.05(5)	1.0000
C(12)	0.2307(3)	0.2057(1)	0.2992(2)	3.40(5)	1.0000
C(13)	0.2177(3)	0.1193(1)	0.3117(2)	3.54(5)	1.0000
C(14)	0.3099(3)	0.0784(2)	0.2233(3)	4.38(6)	1.0000
C(15)	0.2984(4)	-0.0392(2)	0.3476(3)	5.35(7)	1.0000
C(16)	0.2173(4)	0.0017(2)	0.4410(3)	5.18(7)	1.0000
C(17)	0.3634(6)	-0.0424(2)	0.1267(5)	8.6(1)	1.0000
H(1)	0.1332	0.0995	0.8425	6.2218	1.0000
H(2)	0.2681	0.2126	0.9175	6.1018	1.0000
H(3)	0.4157	0.2659	0.7783	5.2451	1.0000
H(4)	0.5126	0.2572	0.5753	4.4192	1.0000
H(5)	0.5031	0.1773	0.5017	4.4192	1.0000
H(6)	0.4208	0.3626	0.4274	4.5866	1.0000
H(7)	0.2566	0.4163	0.2249	5.4196	1.0000
H(8)	0.0714	0.3397	0.0707	5.3280	1.0000
H(9)	0.0528	0.2093	0.1173	4.6048	1.0000
H(10)	0.1128	0.1068	0.2702	3.9873	1.0000
H(11)	0.4170	0.0844	0.2674	4.9206	1.0000
H(12)	0.2851	0.1012	0.1309	4.9206	1.0000
H(13)	0.4053	-0.4053	0.3936	6.1278	1.0000
H(14)	0.2600	-0.2600	0.3349	6.1278	1.0000
H(15)	0.1086	-0.1086	0.4024	6.1871	1.0000
H(16)	0.2452	-0.2452	0.5337	6.1871	1.0000
H(17)	0.4643	-0.4643	0.1723	9.7575	1.0000
H(18)	0.3348	-0.3348	0.0348	9.7575	1.0000
H(19)	0.3277	-0.3277	0.1182	9.7575	1.0000

表 2

原子	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O(1)	0.100(4)	0.145(6)	0.141(6)	-0.013(4)	-0.017(4)	-0.030(5)
N(1)	0.055(1)	0.065(1)	0.065(1)	-0.002(1)	0.0159(10)	0.012(1)
N(2)	0.064(1)	0.039(1)	0.051(1)	-0.0061(9)	0.0165(10)	0.0042(8)
N(3)	0.081(2)	0.050(1)	0.056(1)	0.013(1)	0.006(1)	-0.0108(10)
C(1)	0.044(1)	0.046(1)	0.046(1)	0.0027(10)	0.010(1)	0.0080(10)
C(2)	0.064(2)	0.089(2)	0.048(1)	0.009(2)	0.020(1)	0.017(1)
C(3)	0.070(2)	0.086(2)	0.042(1)	0.014(2)	0.012(1)	0.000(1)
C(4)	0.057(2)	0.061(2)	0.049(1)	0.004(1)	0.004(1)	-0.006(1)
C(5)	0.042(1)	0.045(1)	0.048(1)	0.0050(10)	0.0051(10)	0.006(1)
C(6)	0.041(1)	0.045(1)	0.055(1)	-0.0033(10)	0.008(1)	0.000(1)
C(7)	0.041(1)	0.042(1)	0.048(1)	0.0008(9)	0.0173(10)	0.0019(10)
C(8)	0.055(1)	0.043(1)	0.059(1)	-0.003(1)	0.021(1)	-0.001(1)
C(9)	0.072(2)	0.043(1)	0.068(2)	0.005(1)	0.026(1)	0.013(1)
C(10)	0.065(2)	0.058(2)	0.054(1)	0.010(1)	0.016(1)	0.014(1)
C(11)	0.054(1)	0.052(1)	0.047(1)	0.000(1)	0.013(1)	0.004(1)
C(12)	0.044(1)	0.044(1)	0.044(1)	0.0019(9)	0.0166(10)	0.0009(9)
C(13)	0.043(1)	0.043(1)	0.046(1)	-0.0006(10)	0.0096(10)	-0.0016(10)
C(14)	0.060(2)	0.055(2)	0.051(1)	0.009(1)	0.015(1)	-0.001(1)
C(15)	0.082(2)	0.041(1)	0.069(2)	0.003(1)	0.001(2)	-0.003(1)
C(16)	0.084(2)	0.041(1)	0.069(2)	-0.011(1)	0.018(2)	0.004(1)
C(17)	0.152(4)	0.086(3)	0.088(3)	0.043(3)	0.035(3)	-0.020(2)

表 3

原 子 間 距 離					
原子	原子	距離 (Å)	原子	原子	距離 (Å)
O (1)	O (1)	1.74(1)	N (1)	C (1)	1.334(3)
N (1)	C (2)	1.337(4)	N (2)	C (1)	1.395(3)
N (2)	C (13)	1.475(3)	N (2)	C (16)	1.460(3)
N (3)	C (14)	1.460(4)	N (3)	C (15)	1.442(4)
N (3)	C (17)	1.471(4)	C (1)	C (5)	1.406(3)
C (2)	C (3)	1.380(5)	C (3)	C (4)	1.375(4)
C (4)	C (5)	1.378(4)	C (5)	C (6)	1.498(3)
C (6)	C (7)	1.510(3)	C (7)	C (8)	1.385(3)
C (7)	C (12)	1.395(3)	C (8)	C (9)	1.378(4)
C (9)	C (10)	1.375(4)	C (10)	C (11)	1.373(4)
C (11)	C (12)	1.399(3)	C (12)	C (13)	1.508(3)
C (13)	C (14)	1.530(3)	C (15)	C (16)	1.497(4)

表 4

原 子 間 の 結 合 角 度							
原子	原子	原子	角度 (°)	原子	原子	原子	角度 (°)
C (1)	N (1)	C (2)	117.7(2)	C (1)	N (2)	C (13)	123.5(2)
C (1)	N (2)	C (16)	117.6(2)	C (13)	N (2)	C (16)	109.5(2)
C (14)	N (3)	C (15)	110.8(2)	C (14)	N (3)	C (17)	109.8(3)
C (15)	N (3)	C (17)	110.6(3)	N (1)	C (1)	N (2)	117.4(2)
N (1)	C (1)	C (5)	123.0(2)	N (2)	C (1)	C (5)	119.3(2)
N (1)	C (2)	C (3)	123.6(3)	C (2)	C (3)	C (4)	117.9(3)
C (3)	C (4)	C (5)	120.5(3)	C (1)	C (5)	C (4)	117.2(2)
C (1)	C (5)	C (6)	119.9(2)	C (4)	C (5)	C (6)	122.9(2)
C (5)	C (6)	C (7)	110.1(2)	C (6)	C (7)	C (8)	120.2(2)
C (6)	C (7)	C (12)	120.2(2)	C (8)	C (7)	C (12)	119.5(2)
C (7)	C (8)	C (9)	121.2(2)	C (8)	C (9)	C (10)	119.5(2)
C (9)	C (10)	C (11)	120.3(2)	C (10)	C (11)	C (12)	120.9(2)
C (7)	C (12)	C (11)	118.6(2)	C (7)	C (12)	C (13)	125.1(2)
C (11)	C (12)	C (13)	116.3(2)	N (2)	C (13)	C (12)	119.5(2)
N (2)	C (13)	C (14)	106.6(2)	C (12)	C (13)	C (14)	110.3(2)
N (3)	C (14)	C (13)	110.6(2)	N (3)	C (15)	C (16)	112.8(2)
N (2)	C (16)	C (15)	109.5(2)				

表 5

原子間のねじれ角									
原子	原子	原子	原子	角度 (°)	原子	原子	原子	原子	角度 (°)
N(1)	C(1)	N(2)	C(13)	126.5(2)	N(1)	C(1)	N(2)	C(16)	-16.5(3)
N(1)	C(1)	C(5)	C(4)	-3.2(3)	N(1)	C(1)	C(5)	C(6)	175.9(2)
N(1)	C(2)	C(3)	C(4)	-2.0(5)	N(2)	C(1)	N(1)	C(2)	175.4(2)
N(2)	C(1)	C(5)	C(4)	-176.1(2)	N(2)	C(1)	C(5)	C(6)	3.0(3)
N(2)	C(13)	C(12)	C(7)	31.3(3)	N(2)	C(13)	C(12)	C(11)	-152.9(2)
N(2)	C(13)	C(14)	N(3)	61.2(2)	N(2)	C(16)	C(15)	N(3)	-55.6(3)
N(3)	C(14)	C(13)	C(12)	-167.8(2)	C(1)	N(1)	C(2)	C(3)	0.3(4)
C(1)	N(2)	C(13)	C(12)	25.5(3)	C(1)	N(2)	C(13)	C(14)	151.2(2)
C(1)	N(2)	C(16)	C(15)	-151.3(2)	C(1)	C(5)	C(4)	C(3)	1.5(4)
C(1)	C(5)	C(6)	C(7)	69.7(3)	C(2)	N(1)	C(1)	C(5)	2.4(4)
C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	1.0(4)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-177.6(2)
C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	-111.2(3)	C(5)	C(1)	N(2)	C(13)	-60.2(3)
C(5)	C(1)	N(2)	C(16)	156.8(2)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	115.8(2)
C(5)	C(6)	C(7)	C(12)	-60.9(3)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	-178.1(2)
C(6)	C(7)	C(12)	C(11)	176.8(2)	C(6)	C(7)	C(12)	C(13)	-7.6(3)
C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	1.5(4)	C(7)	C(12)	C(11)	C(10)	1.2(3)
C(7)	C(12)	C(13)	C(14)	-92.6(3)	C(8)	C(7)	C(12)	C(11)	0.1(3)
C(8)	C(7)	C(12)	C(13)	175.7(2)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	-0.2(4)
C(9)	C(8)	C(7)	C(12)	-1.4(2)	C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	-1.1(4)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	-174.9(2)	C(11)	C(12)	C(13)	C(14)	83.2(3)
C(12)	C(13)	N(2)	C(16)	170.9(2)	C(13)	N(2)	C(16)	C(15)	60.9(3)
C(13)	C(14)	N(3)	C(15)	-56.6(3)	C(13)	C(14)	N(3)	C(17)	-179.0(3)
C(14)	C(3)	C(15)	C(16)	53.6(3)	C(14)	C(13)	N(2)	C(16)	-63.4(3)
C(16)	C(15)	N(3)	C(17)	175.6(3)					

以上の結果に基づいて、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の分子構造図を第 4 図に示す。

また、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の a 軸方向、b 軸方向および c 軸方向の結晶構造図をそれぞれ第 5 図、第 6 図および第 7 図に示す。

なお、各図中、水素原子は幾何学的に計算したものである。また、水分子の水素原子位置は、電子密度からは決定することができなかった。

以上の結果から、実施例 8 で得られたミルタザピン水和物の結晶の空間群は P

2, / α であり、対称中心を有し、ラセミ体で存在していることがわかる。

なお、水分子の酸素原子位置は、電子密度分布から推定した。電子密度分布を調べたところ、対称中心の近傍の2カ所に存在確率の高い位置があることがわかった。この距離は1.75 Åであり、酸素原子のファンデルワールス半径1.4 Åとの比較から考えると、2個の酸素原子が1.75 Åの距離で存在しているものとは考えられがたい。したがって、水分子の酸素原子は、これら2カ所に1個ずつ同時に存在しているのではなく、無秩序（おそらく時間的）に2カ所のいずれかに存在しているものと推定される。

そこで、これら2カ所に酸素が存在していると仮定し、その占有率をパラメータとして変化させて精密化を行った。その結果、占有率は0.5付近で集束した。

このことから、1個の酸素原子がこれら2カ所に無秩序な状態で存在していると考えられる。最終的には、占有率を0.5に固定し、他のパラメータを精密化した。

また、水分子の占有率が0.5であることから、結晶中のミルタザピン分子と水分子のモル比は2 : 1となった。

また、結晶中では、ミルタザピン分子の窒素原子と水分子の酸素原子との間に水素結合が形成されていた（図中において、破線で示される結合）。その結合距離は、以下のとおりであった。なお、O(1)*は、O(1)を対称操作で移動させた原子である。

N(1) ···· O(1) : 2.752(7) Å

N(1) ···· O(1)* : 2.968(7) Å

実施例 9

実施例 8 で得られたミルタザピン水和物を50～60℃の雰囲気中で17時間乾燥させたところ、その含水率が2.2%となった。さらに、85～95℃の雰

雰囲気中で23時間乾燥させると、含水率が0.58%の無水ミルタザピン結晶（平均粒子径：118 μm ）が得られた。

次に、この無水ミルタザピン結晶を粉砕し、平均粒子径59 μm の結晶を得た。得られた結晶の顕微鏡写真（倍率×200）を第9図に示す。

次に、得られた結晶を85～95℃の雰囲気中で6時間乾燥させたところ、含水率が0.14%となり、さらに95～105℃の雰囲気中で7時間乾燥させると、含水率が0.050%となった。その無水ミルタザピン結晶を平均粒子径は、130 μm であった。得られた乾燥後の結晶の顕微鏡写真（倍率×200）を第10図に示す。

以上の結果から、破砕した無水ミルタザピンの結晶は、乾燥させることにより、成長したことがわかる。

実施例10

実施例8で得られたミルタザピン水和物の結晶を600～1333 Paの減圧下、85～105℃の温度で乾燥したところ、乾燥開始から6時間後の含水量が0.46重量%、10時間後の含水量が0.3重量%である無水ミルタザピン結晶999.5 gを得た。得られた無水ミルタザピン結晶の物性は、以下のとおりである。

- (1) 水分量：0.3重量%
- (2) HPLC純度：99.8%
- (3) 粉末X線回折（理学電気（株）製、商品名：ミニフレックス、CuK α 線、30 kV、15 mV）：結果を第8図に示す。

実施例11

窒素雰囲気下、メタノール332 kgに粗製ミルタザピン（HPLC純度98.8%）84 kgを2～4℃で、35分間攪拌し、溶解させ、これに脱色炭1 k

gを添加し、2～4℃で30分間攪拌した。0～2℃で濾過した後、イオン交換水285kgを30分間で濾液に流入し、種晶80gを加えた。5～7℃でイオン交換水682kgを滴下し、結晶化させた。1～5℃で65分間攪拌し、結晶を濾過し、メタノール24kgとイオン交換水90.8kgの混合液（液温0～5℃）で結晶を洗浄した。その結果、湿結晶93.3kgが得られた。その乾燥重量は80.5kgであった。

メタノール297.1kgに窒素雰囲気下で湿結晶87kgを加え、2.8℃で攪拌し、さらにメタノール24kgを加え、攪拌し、溶解させ、これに脱色炭1kgを添加し、3.3℃で15分間攪拌した。3.4℃で濾過した後、イオン交換水255kgを45分間で濾液に滴下し、種晶80gを加えた。5～7.8℃でイオン交換水666kgを75分間かけて滴下し、2.6～5℃で40分間攪拌した後、濾過した。得られた結晶をメタノール21.6kgとイオン交換水81.2kgの混合液（液温2.6℃）で洗浄し、湿結晶83.9kgを得た。266～533Paの減圧下、60～95℃で11時間乾燥し、ミルタザピン水和物72.5kgを得た。その収率は89.5%であった。

次に、得られた結晶をアトマイザーで粉砕した。粉砕した結晶54.3kgをさらに133～400Paの減圧下で90～95℃で7時間乾燥し、無水ミルタザピン52.5kgを得た。その無水ミルタザピンの結晶の純度は99.997%であった。得られた結晶の平均粒子径は、25.5μmであり、嵩密度は動が0.27g/mLであり、静が0.51g/mLであった。また、波長600nmにおける吸光度は0.0048であり、波長400nmにおける透過率は98.84%であり、色差計のb値は2.42であった。

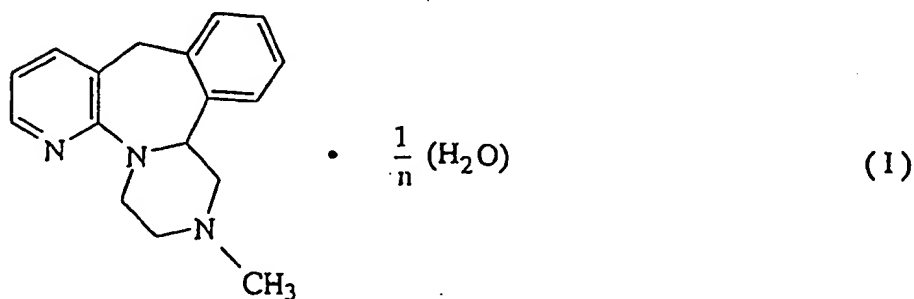
産業上の利用可能性

本発明の製造方法によれば、吸湿性がほとんどない安定な無水ミルタザピン結晶を簡便な工業的方法により製造することができるという効果が奏される。

また、本発明の無水ミルタザピン結晶は、優れた低吸湿性を有するものである
ので、例えば、抗鬱剤として好適に使用しうるものである。

請求の範囲

1. 25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である低吸湿性無水ミルタザピン結晶。
2. 含水量が0.5重量%以下である請求項1記載の無水ミルタザピン結晶。
3. ミルタザピン水和物の結晶を乾燥させることを特徴とする25℃および相対湿度75%の空气中で大気圧下、500時間保存したときの吸湿量が0.6重量%以下である無水ミルタザピン結晶の製造方法。
4. ミルタザピン水和物を粉砕した後に、乾燥する請求項3記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。
5. ミルタザピン水和物の結晶が、式(I)：

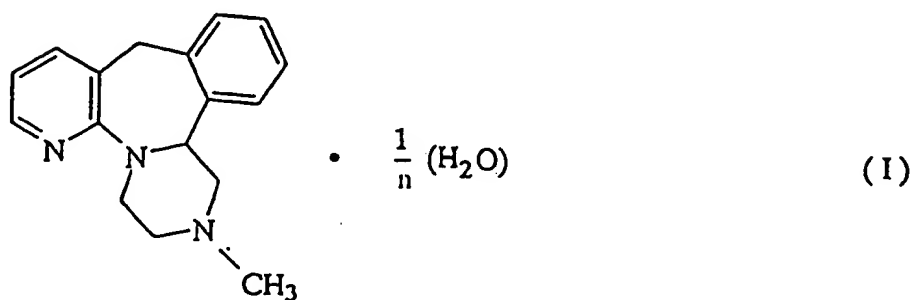


(式中、nは1～5の整数を示す)

で表されるものである請求項3記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

6. ミルタザピン水和物の結晶を減圧下で加熱して乾燥させる請求項3または4記載の無水ミルタザピン結晶の製造方法。

7. 式(I) :



(式中、nは1～5の整数を示す)

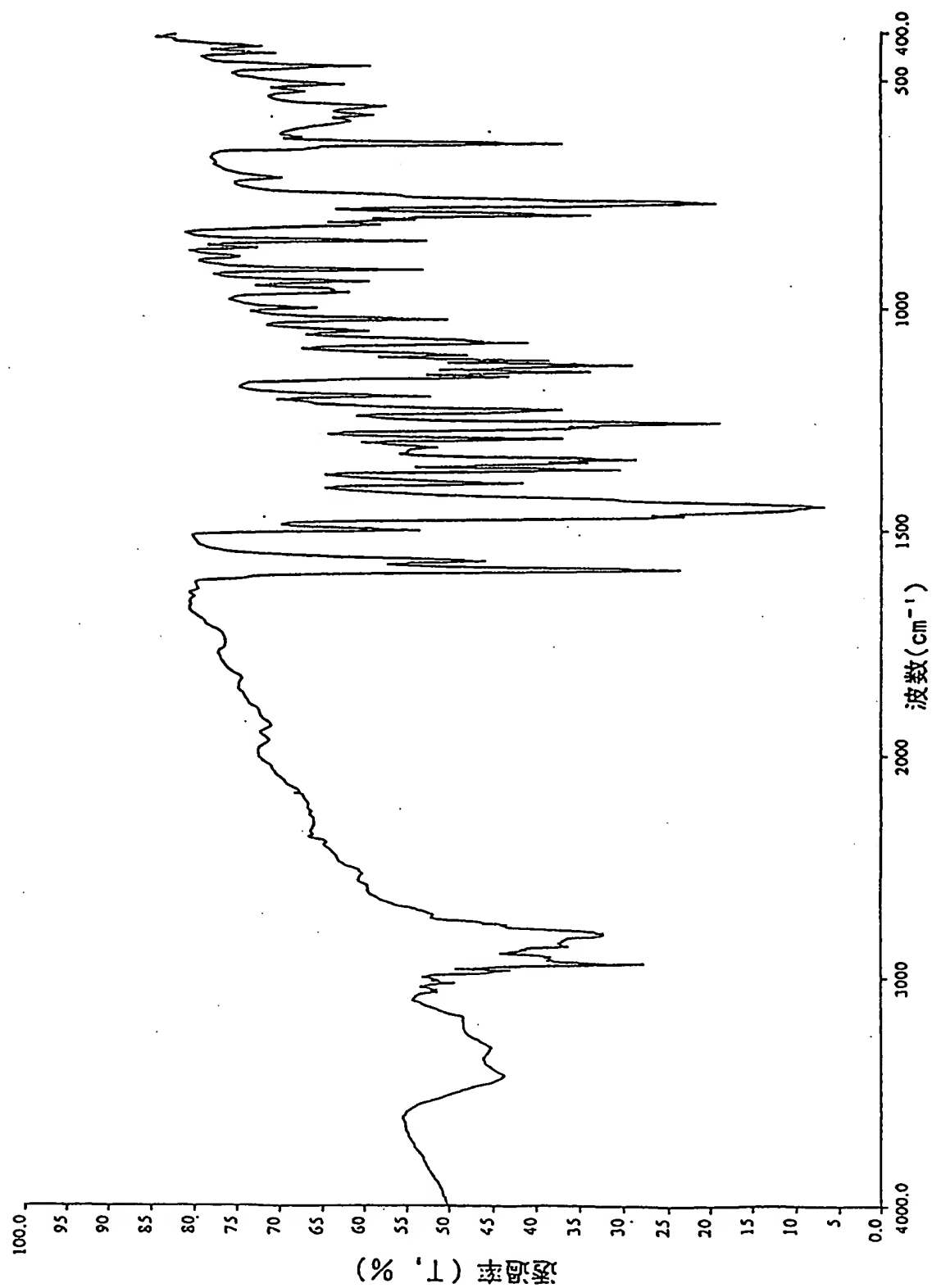
で表されるミルタザピン水和物の結晶。

8. 水溶性有機溶媒および水を用いて粗製ミルタザピンを結晶化させることを特徴とするミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

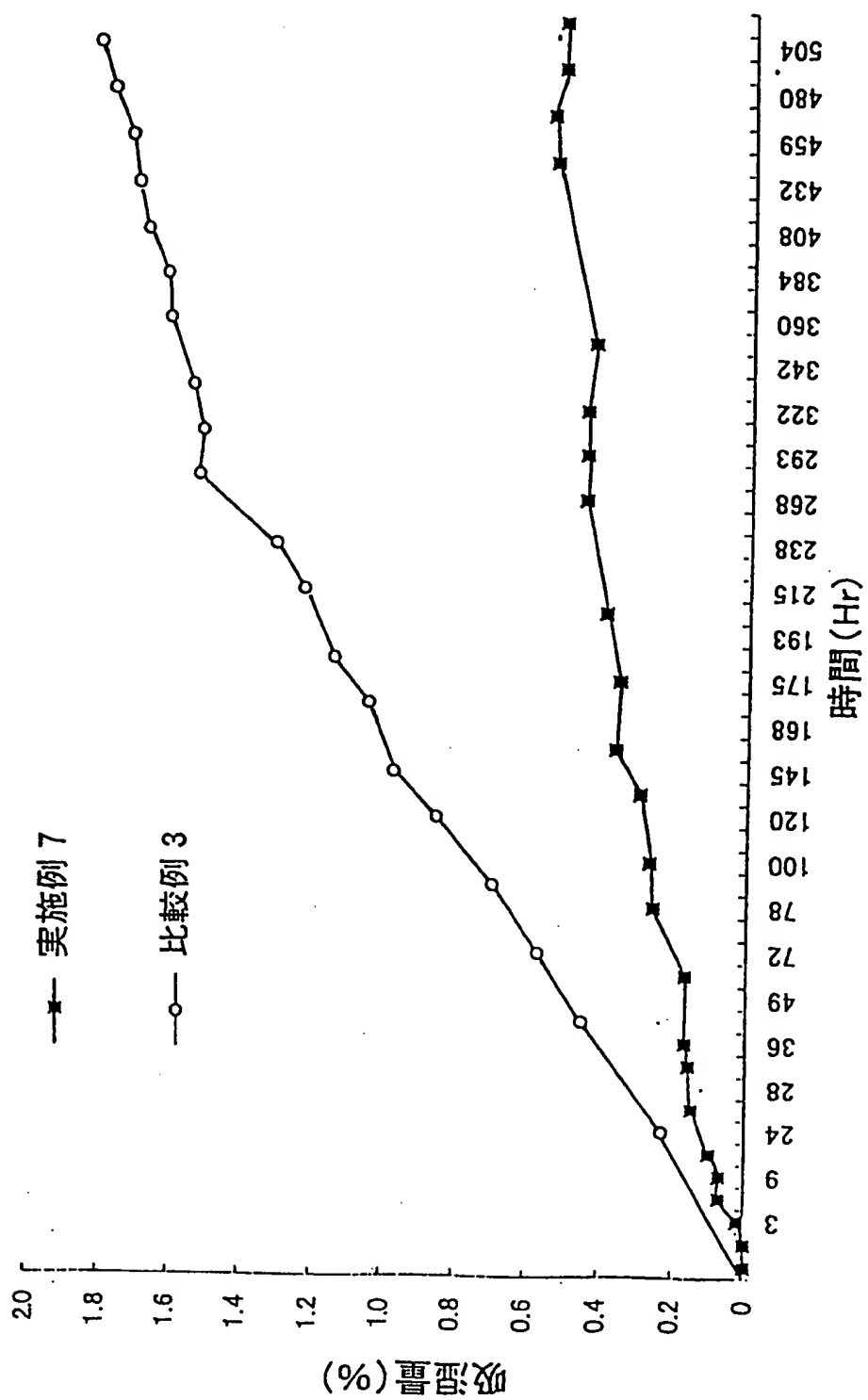
9. 水溶性有機溶媒と水との混合溶媒から粗製ミルタザピンを結晶化させる請求項8記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

10. 粗製ミルタザピンを水溶性有機溶媒に溶解させた後、水を添加する請求項8記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。

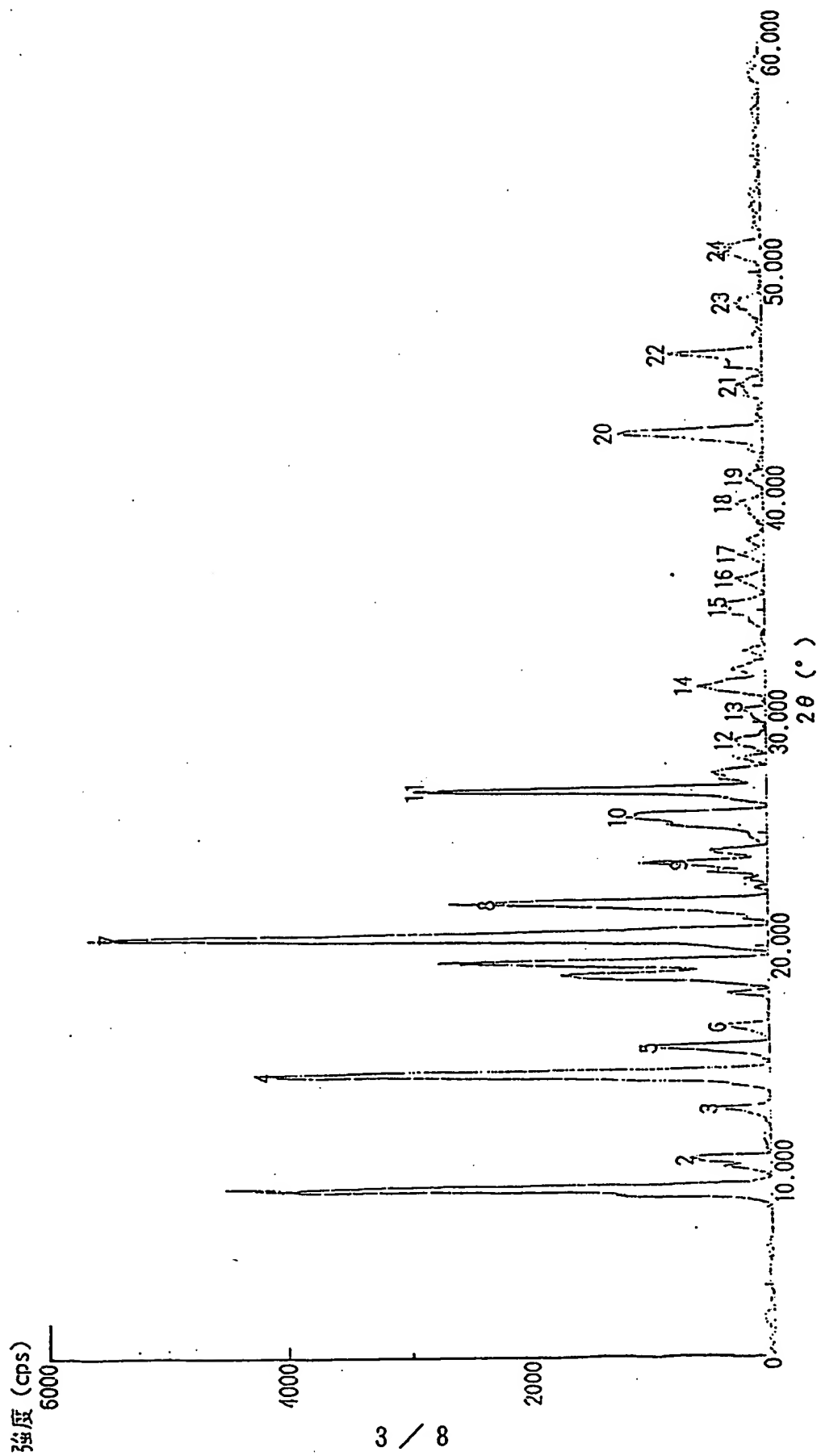
11. 粗製ミルタザピンを水溶性有機溶媒に溶解させた溶液の温度を0～30℃に調整して水を添加する請求項10記載のミルタザピン水和物の結晶の製造方法。



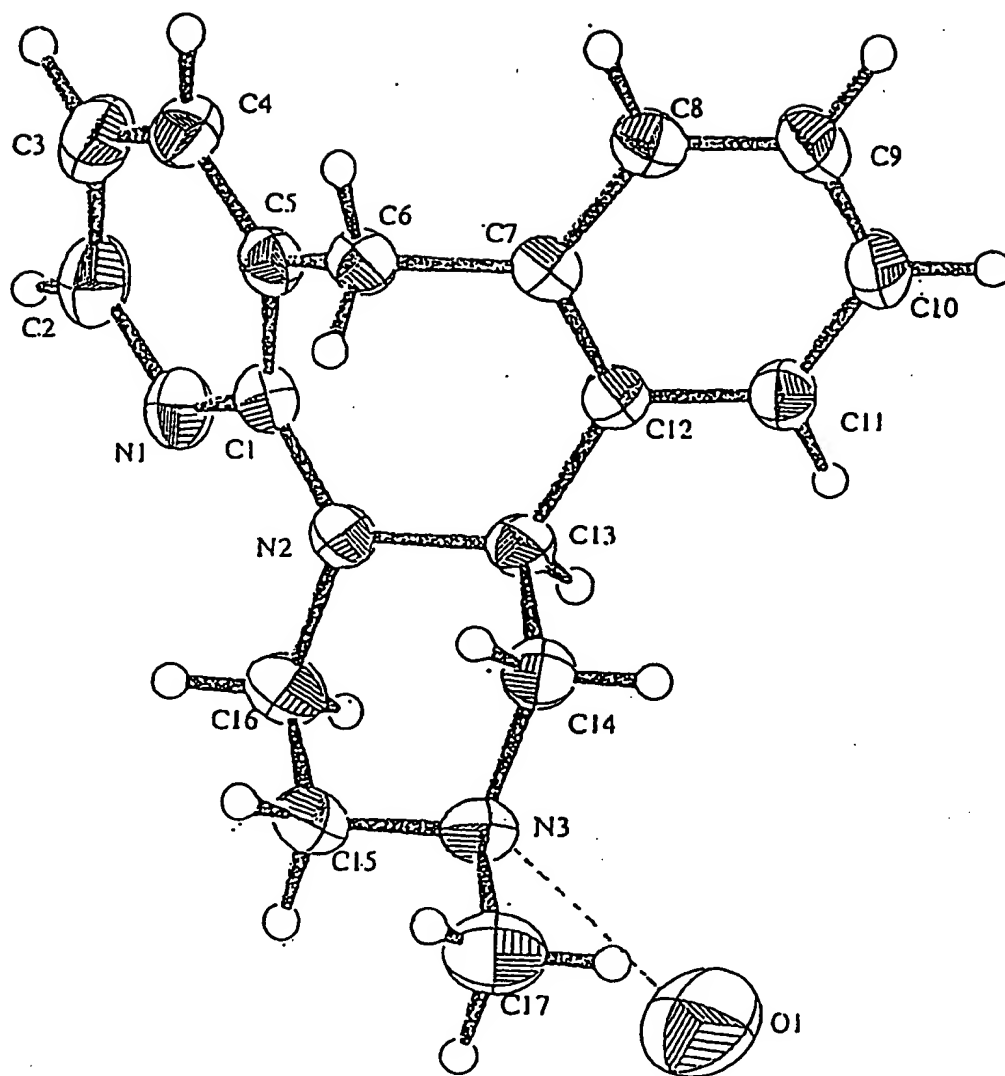
第 1 図



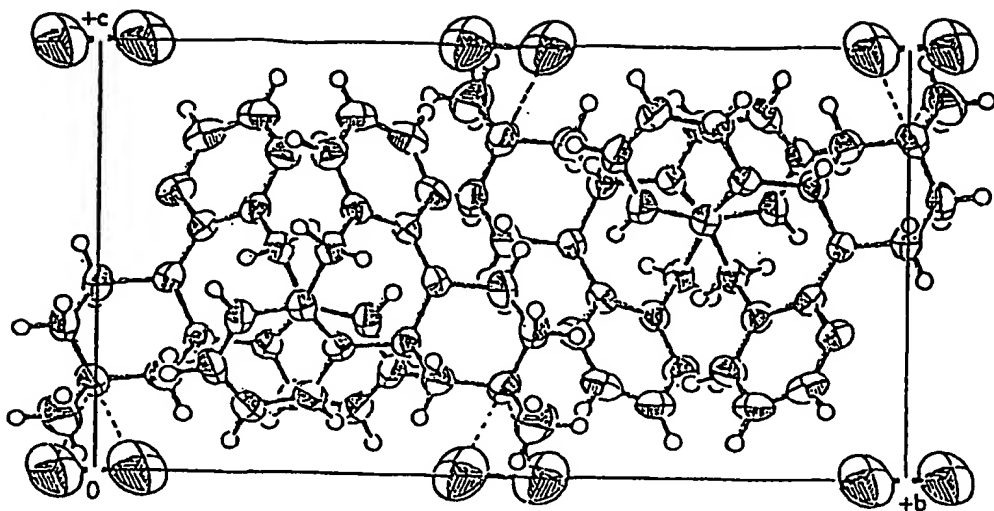
第 2 図



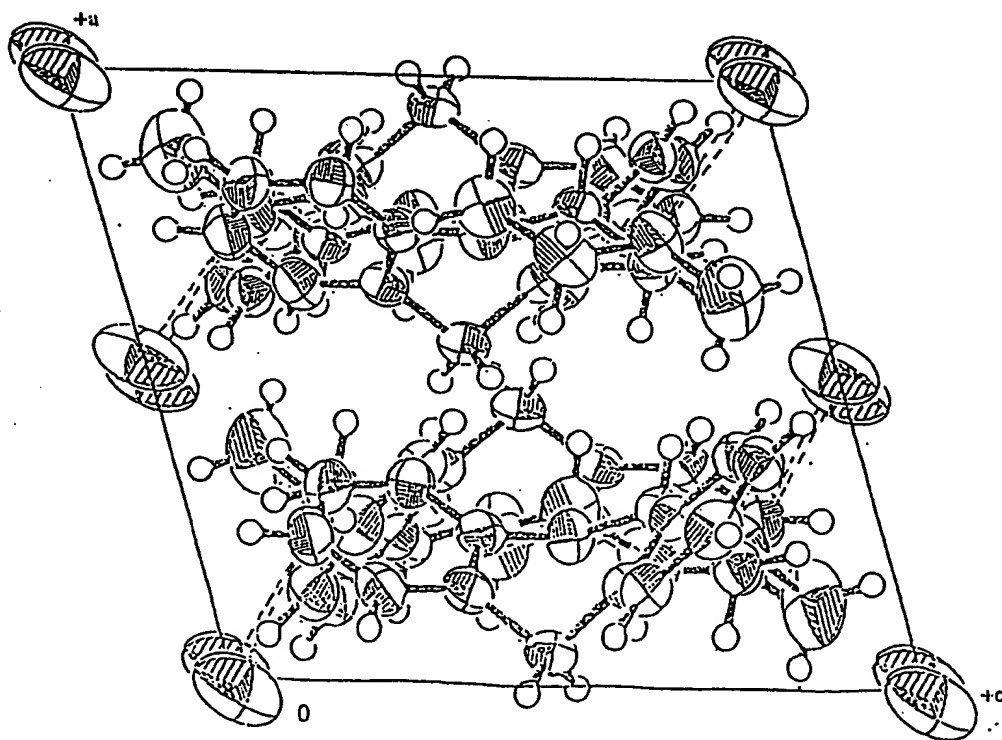
第 3 図



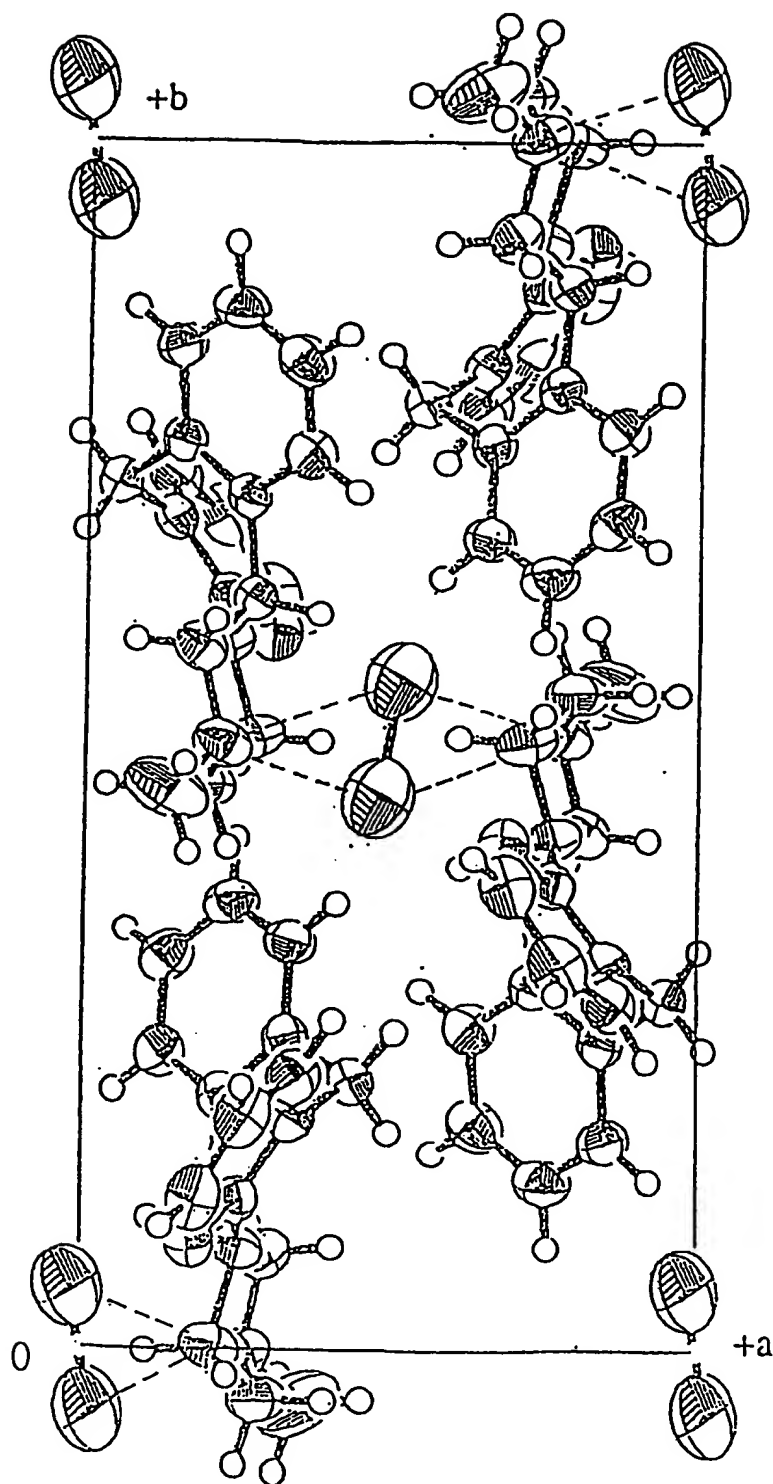
第 4 図



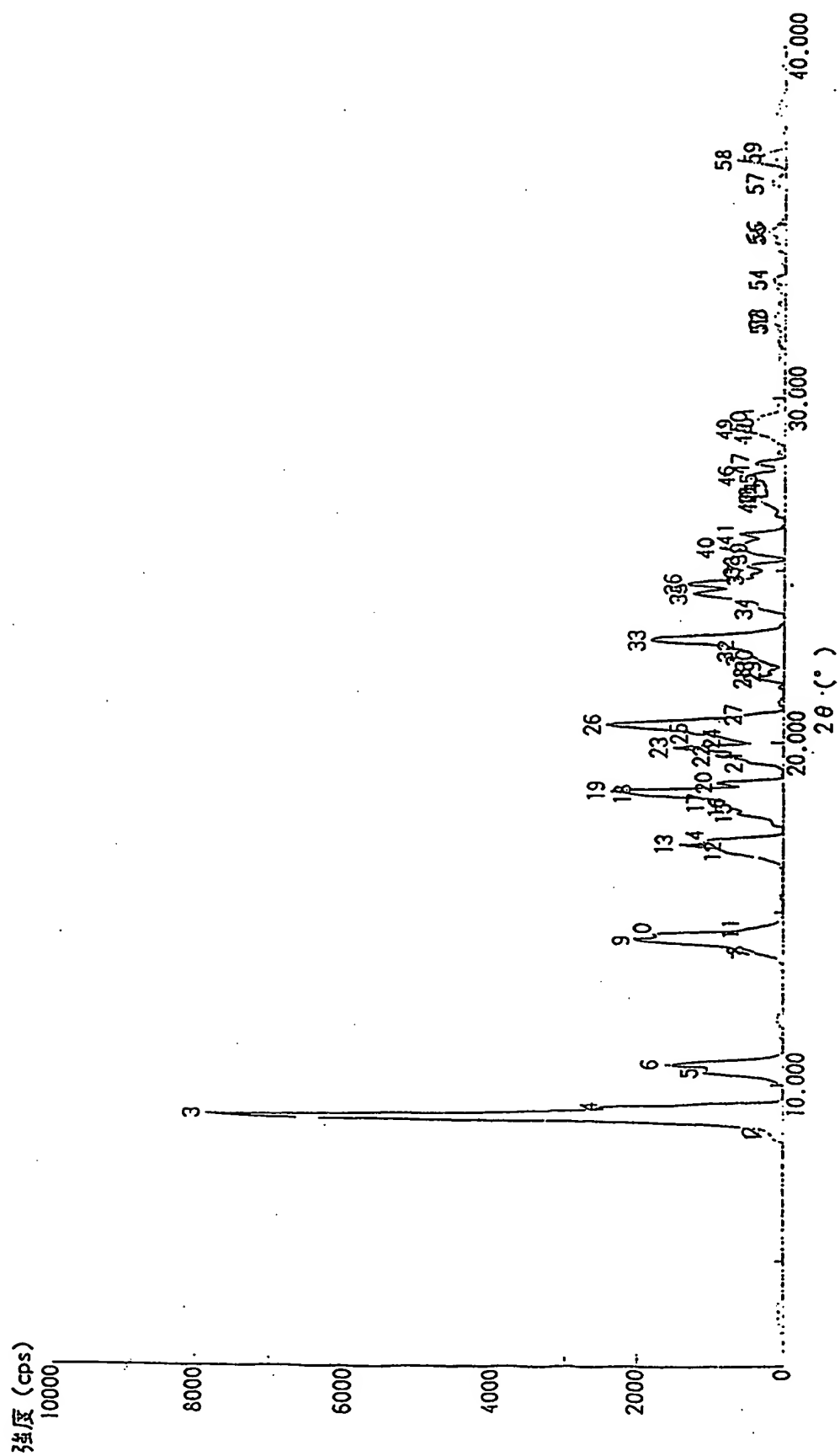
第 5 図



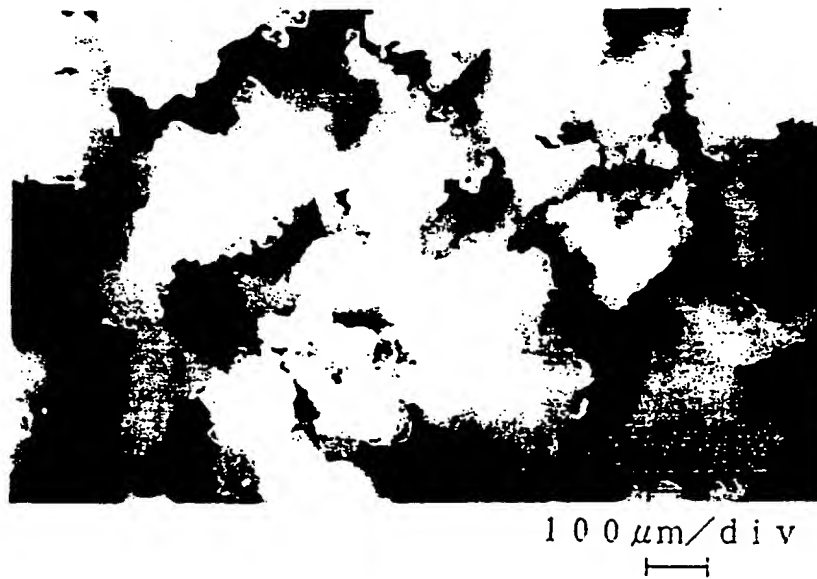
第 6 図



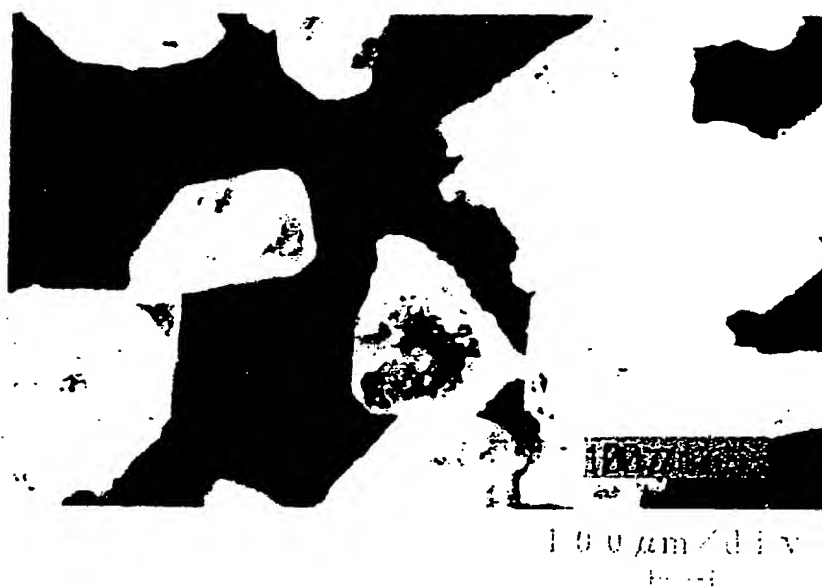
第 7 図



第 8 図



第 9 図



第 10 図

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4062848, A (AKZONA INC.), 13 December, 1977 (13.12.77), See Full text; cited in the present application & JP, 51-122099, A & GB, 1543171, A & DE, 2614406, A & FR, 2305986, A & ES, 446634, A	1-11
A	JP, 7-247286, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 26 September, 1995 (26.09.95), See example (Family: none)	1-11
A	Tomori, H., et al., 'Facile optical resolution of a dibenzopyrazinoazepine derivative and the nature of molecular recognition of amines by chiral 2,3-di-O-(arylcabonyl)tartaric acids' Bull. Chem. Soc. Jpn. (1996), Vol.69, No.12, pp.3581-3590, See abstract; "Experimental"	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 January, 2001 (04.01.01)Date of mailing of the international search report
16 January, 2001 (16.01.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D471/14, A61K31/55, A61P25/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 4062848, A (AKZONA INC.) 13.12月.1977 (13.12.77), 全文参照, 本願で引用 & JP, 51-122099, A & GB, 1543171, A & DE, 2614406, A & FR, 2305986, A & ES, 446634, A	1-11
A	JP, 7-247286, A (三共株式会社), 26.9月.1995 (26.09.95), 実施例参照, (ファミリーなし)	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.01.01

国際調査報告の発送日

16.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 登



4C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Tomori, H., et al., 'Facile optical resolution of a dibenzopyrazinoazepine derivative and the nature of molecular recognition of amines by chiral 2,3-di-O-(arylcabonyl) tartaric acids' Bull. Chem. Soc. Jpn. (1996), Vol. 69, No. 12, p. 3581-3590, 要約及び「Experimental」参照	1-11

(12) An International Application Disclosed on the Basis of the Treaty for Patent Cooperation

(19) The International Office of the World Organisation for Intellectual Property Rights

(43) International Disclosure Date:

(10) International Disclosure Number

31st May 2001

WO 01/38330 A1

(51)	Internatnl Patent Classification	C07D471/14	(72)	Inventors and
			(75)	Inventors and Applicants (only for USA): IISHI Elichi, IMAMIYA Yoshiyuki
(21)	Internatnl Application No.	PCT/JP00/04835		
(22)	Internatnl Application Date	19 th July 2000	(74)	Agent: HOSODA Yoshinori
(25)	Internatnl Application Language	Japanese		
(26)	Internatnl Disclosure Language	Japanese		
			(81)	Designated Country (internal) AU, CA, IN, JP, US
(30)	Priority rights data: <i>Patent application Hei 11/333049 (2000/333049 BS)</i> <i>Patent application 2000/67476</i> <i><u>Patent application</u></i> <i><u>PCT/JP00/04835</u></i>	24 th Nov. 1999 JP 10 th Mar. 2000 JP <u>19th July 2000 JP</u>	(84)	Designated Country (wide area) European patents: (AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU, MC,NL,PT,SE) Attached disclosure documents: International investigation report documents
(71)	Applicants (for all designated countries except the USA): SUMIKA FINE CHEMICALS CO. LTD.[JP/JP] Osaka, Japan			For the 2 letter code and other abbreviations, see the Code and Abbreviation Guidance Notes" on the front pages of any edition of the periodically published PCT Gazette.

(54) Title: ANHYDROUS MIRTAZAPINE CRYSTALS AND PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF.

(57) Abstract: (see original for English abstract)

(Translator' note. The abstract is written in faulty English; its content is the same as

WO01138329A1 Italics indicate mild uncertainty in translation or technical term.

Commercial brand names could not always be reproduced)

Detailed Account

Anhydrous Mirtazapine Crystals and a Method for their Production

Field of Technology

This invention related to anhydrous crystalline mirtazapine and a method for its production along with crystalline mirtazapine hydrate and a method for its production. In particular it relates to anhydrous crystalline mirtazapine, useful as an anti-depressant, and to a method for its production, as well as to crystalline mirtazapine hydrate, useful as a production intermediate for the said anhydrous crystalline mirtazapine, and a method for its production.

Background Technology

As a method for raising the purity of mirtazapine, it has been proposed to recrystallise mirtazapine from light petroleum (USP 4,062,848 detailed edition).

However it is a defect of this method that when crude mirtazapine of 95-99% purity is used, an oily impurity separates, which interferes with the crystallisation of mirtazapine and what is more, to get mirtazapine of high purity to crystallise is a troublesome matter. Another defect is that, because these mirtazapine crystals are hygroscopic, they cannot be handled or stored under non-dry conditions.

Consequently the development of efficient and facile methods for the preparation of high purity mirtazapine from crude mirtazapine and the development of low hygroscopicity crystalline mirtazapine are to be anticipated.

Taking the above previous technology into account, the present invention has the objective of offering the following:

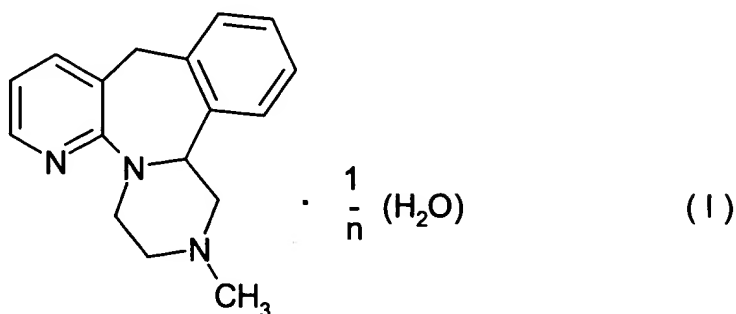
a method for producing high purity mirtazapine from crude mirtazapine efficiently and readily; crystalline mirtazapine of low hygroscopicity and a method for its manufacture; crystalline mirtazapine hydrate and a method for its manufacture, as an intermediate in the production of the above anhydrous crystalline mirtazapine.

Presentation of this Invention

According to this invention the following are presented:

- (1) Anhydrous mirtazapine crystals of low hygroscopicity, absorbing 0.6% or less by weight of moisture when kept at 25°C and atmospheric pressure in an atmosphere of 75% relative humidity for 500 hours;
- (2) A method for the production of anhydrous mirtazapine crystals which absorb 0.6% or less by weight of moisture when kept at 25°C and atmospheric pressure in an atmosphere of 75% relative humidity for 500 hours, a special feature of which method being to dry the crystals of mirtazapine hydrate, along with

(3) Crystalline mirtazapine hydrate shown in formula (1) (in which n represents an integer 1 - 5), and a method for its manufacture.



Brief Explanation of the Figures

Fig. 1 shows the IR absorption spectrum of the mirtazapine crystals obtained in Implementation Example I of this invention.

Fig. 2 shows the change with time of the amount of water absorbed by crystalline anhydrous mirtazapine as obtained in Implementation Example 7 and in Reference Example 3 of this invention.

Fig. 3 is the X-ray diffraction pattern of crystalline mirtazapine hydrate obtained in Implementation Example 8 of this invention.

Fig. 4 is a molecular structure diagram of crystals of mirtazapine hydrate obtained in Implementation Example 8 of this invention.

Fig. 5 is a crystal structure diagram along the a-axis, of crystals of mirtazapine hydrate obtained in Implementation Example 8 of this invention.

Fig. 6 is a crystal structure diagram along the b-axis, of crystals of mirtazapine hydrate obtained in Implementation Example 8 of this invention.

Fig. 7 is a crystal structure diagram along the c-axis, of crystals of mirtazapine hydrate obtained in Implementation Example 8 of this invention.

Fig. 8 is the X-ray diffraction pattern of anhydrous mirtazapine crystals obtained in Implementation Example 10 of this invention.

Fig. 9 is the photomicrograph of a particle of crushed crystalline anhydrous mirtazapine as obtained in Implementation Example 9.

Fig. 10 is the photomicrograph of a particle of crushed crystalline anhydrous mirtazapine as obtained in Implementation Example 9, after drying.

The Best Form for Implementation of this Invention

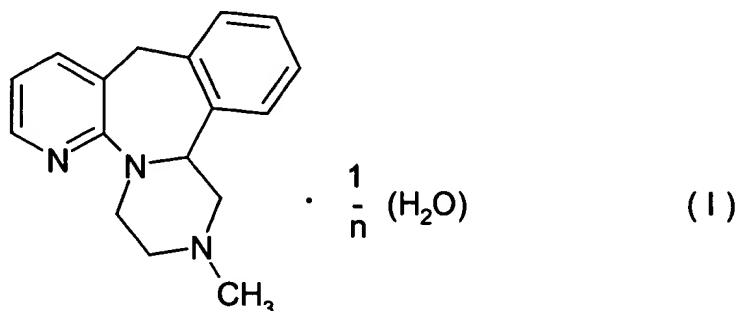
In the detailed text of this invention the word "anhydrous" of "anhydrous crystalline mirtazapine" means that the crystals of mirtazapine contain substantially no water. More specifically, a water content of anhydrous crystalline mirtazapine of 0.5% by weight or less, and preferably 0.3% or less, is desirable from the standpoint of granting sufficiently low hygroscopicity.

Because the low-hygroscopicity crystalline anhydrous mirtazapine of the present invention absorbs 0.6% or less moisture when kept for 500 hours at 25°C and 75% relative humidity at atmospheric pressure, the handling and manufacture of the crystals is facilitated and storage stability improved.

(patent p. 4)

Crystalline mirtazapine hydrate can be used as a starting material for crystalline anhydrous mirtazapine.

The object of formula (I) can be cited as representing crystalline mirtazapine hydrate.



(in the formula n represents a n integer from 1 – 5)

In the formula, it is preferable that n be 2 or 3. Crystalline mirtazapine hemihydrate (with n = 2) is desirable as regards crystallinity, facility of handling and storage stability. This crystalline mirtazapine hemihydrate has a characteristic diffraction peak in X-ray diffraction when the diffraction angle (2θ) is 9.28, 14.36, 20.46 and 26.92.

Crystalline mirtazapine hydrate can easily be prepared as below, depending, for instance, on the crude mirtazapine used as starting material. Further, crude mirtazapine of purity 99% or less, can be made, for example, according to the method described in US Patent 4,062,848.

More specifically, for the crude mirtazapine used in this invention, crude mirtazapine (2g) was dissolved in methanol (10 ml), and absorbance at 600 nm as well as transmittance at 400 nm measured in a 10 mm quartz cell in a *Brand name* UV-2500PC. Absorbance at 600nm was 0.1 or more and transmittance at 400 nm was 30% or less; also when differential colour was measured on a (*Brand name* Z-300A) differential colourimeter, the b-value of 10 or more was significant.

When crystalline mirtazapine hydrate is to be prepared from crude mirtazapine, the latter is first dissolved in a solvent.

As solvents, the following can be cited, by way of example: methanol, ethanol and other lower alcohols; ethers such as dioxan, tetrahydrofuran; ketones such as acetone; esters such as ethyl acetate; dimethylformamide, dimethylsulphoxide and the like, aprotic organic and the like, water- soluble polar organic solvents and mixed solvents with water. Among these water-soluble polar solvents the lower alcohols such as methanol and ethanol and their mixtures with water are ideally used. Further, it is desirable from the stand point of increasing yield and improving purity and hue (to use), for 100 parts by weight of these water-soluble polar solvent, 50 – 2000 parts by weight water, preferably 80 – 1000 parts by weight.

It is desirable from the stand point of increasing yield and improving purity and colour, that the weight of water- soluble polar organic solvent should be, relative to 100 parts by weight of mirtazapine, 50 – 3000 parts by weight, preferably 50 – 2000 parts by weight and most preferably 100 – 1000 parts by weight.

As to the temperature during dissolution of crude mirtazapine in water- soluble polar organic solvents, there are no special limits. However, from the standpoint of

efficiently removing impurities by separating them out as insoluble material, 0 – 80°C, preferably 0 – 60°C and still more, 0 – 10°C is advisable.

Furthermore, in case crude mirtazapine has been dissolved at 60 – 80°C in a water-soluble polar organic solvent, it is desirable to add water to the resulting solution of the crude mirtazapine in the water-soluble polar organic solvent, with a view to improving the purity of the mirtazapine hydrate to be obtained. From the standpoint of enhancing purity and colour the amount of water relative to 100 parts by weight of water-soluble polar organic solvent is desirably 10 - 100 parts by weight.

Also, in order to improve the colour, decolourising charcoal can be added to the solution of crude mirtazapine as appropriate. For improvement of purity and colour, 0.5 – 10 parts by weight decolourising charcoal is desirably added relative to 100 parts by weight of mirtazapine.

Next, in order to improve the colour, the solution of crude mirtazapine after treatment with decolourising charcoal is desirably stirred for 10 – 60 minutes at 0 – 70°C, preferably at 0 - 30°C.

Then the decolourising charcoal is filtered off, the said charcoal rinsed with methanol, ethanol, dioxan, tetrahydrofuran, acetone, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylsulphoxide or other water-soluble polar organic solvent, and desirably cooled to 0 – 1°C to promote a uniform crystalline form.

From the standpoint of precipitation, it is next desirable to drop in to the solution of mirtazapine thus obtained, an amount of water 100 – 1000 parts by weight per 100 parts by weight of crude mirtazapine. After this, the solution is cooled to 0 – 5°C, and, in order to promote uniform crystalline form, it is permissible to add a seed crystal of mirtazapine hydrate to this solution. While the amount of this seed crystal cannot be defined, it may be added to the extent of 0.05 – 1 parts by weight per 100 parts by weight of crude mirtazapine.

Further, after dissolution of the mirtazapine, it is desirable, during the crystallisation, to operate under an atmosphere of inert gas such as nitrogen, with a view to protecting the colour.

Further, after filtration of the mirtazapine hydrate crystals, they are rinsed, according to need, with methanol, ethanol or other water-soluble polar organic solvents, ~~with water~~, or with mixtures of water and the said water-soluble polar organic solvents and should next be dried. In this manner crystalline mirtazapine hydrate is obtained. The average particle diameter of the obtained mirtazapine hydrate crystals is 60 – 150µm but they can be crushed with a hand-mill or other crushing device if necessary.

Next we will explain the method for the production of anhydrous mirtazapine from the above mirtazapine hydrate.

Anhydrous mirtazapine of low hygroscopicity can readily be prepared from crystalline mirtazapine hydrate, crystallised as above from water-containing solvents, by drying. Such anhydrous mirtazapine crystals have special X-ray diffraction peaks at diffraction angles (2θ) of 9.14, 9.38, 14.16, 18.46, 18.56 and 20.56.

Further, in order to dry the crystalline mirtazapine hydrate efficiently it is desirable to crush the mirtazapine hydrate crystals before drying them. This crushing process takes place after the filtration of the product mirtazapine hydrate crystals. However in order to render the crushing of crystalline mirtazapine hydrate more efficient, it is desirable to subject the said mirtazapine hydrate crystals to preliminary drying. This

preliminary drying can be carried out by heating mirtazapine hydrate crystals at 40 – 80°C for 1 – 6 hours.

The pulverisation can be done in a handmill, cutter mill, atomiser or other pulverisation apparatus. After pulverisation, the average particle diameter of the mirtazapine hydrate crystals should desirably be 10 – 70µm, preferably 20 – 60µm. The measurement of the average diameter is carried out using a (trade name) SALD 1100, with water as the medium and Triton X – 100 as dispersant (Rohm and Haas).

It is desirable to carry out the drying while heating. Then, with a view to shortening the drying time and avoiding deterioration of mirtazapine hydrate the heating temperature should desirably be 70 – 110°C, preferably 85 – 110°C and most favourably 90 – 105°C.

The drying time can be shortened even more by carrying out the drying under reduced pressure. With a view to performing the drying in a shorter time, reduced pressures of 1.33 - 13300Pa, preferably 10 – 6650Pa and most favourably 100 – 1995Pa, attainable without using a powerful vacuum pump, are desirable.

Drying of crystalline mirtazapine hydrate should be continued until the water content of the crystalline anhydrous mirtazapine obtained is below 0.5 % by weight, preferably below 0.3% by weight, with a view to imparting superior non-hygroscopicity on the anhydrous mirtazapine crystals produced.

Crystalline mirtazapine obtained in this way absorbs less than 0.6% moisture when kept at atmospheric pressure in a 75% humidity atmosphere for as much as 500 hours. This is the manifestation of a particularly strikingly superior property.

As explained above, according to the production method of this invention, anhydrous mirtazapine of low-hygroscopicity can readily be obtained on an industrial scale starting with crystalline mirtazapine hydrate.

Next, this invention is illustrated in detail by Implementation Examples, by which, however this invention shall not be limited.

(orig.patent p.8, comp. doc p. 10)

Production Example

Concentrated sulphuric acid (144 g) were introduced into a 300 mL flask, 2-(4-methyl-2-phenylpiperazin-1-yl)pyridine-3-methanol (40 g) was added, followed by stirring at 30 – 40°C for 8 hours.

The resulting reaction mixture was added dropwise to a 1 L flask containing water (258.8 g) and rinsed in with water (28.8 g). The pH of this reaction mixture was then brought to about 1.8 with 25% aqueous sodium hydroxide, decolourised with decolourising charcoal (1.9 g), filtered and (the solid) rinsed with water (38 g). To the solution after this rinse toluene (60 ml) was added, 25% aqueous sodium hydroxide at about 50°C was added bringing the pH to 8.3. After this, this liquid was separated into aqueous and organic layers at 75 – 80°C. Heptane (41 g) was dripped into the organic layer at 55 – 60°C and the whole then cooled to 0 – 5°C, stirred at this temperature for one hour and filtered.

The crystals obtained were rinsed with a mixture of toluene (40 g) and heptane (31 g) (at about 0 – 5°C) and dried under reduced pressure at 60°C to give crude yellow mirtazapine, (31.7 g, 84.6% yield). The purity by high speed liquid chromatography (henceforth 'the HPLC purity') was 97.5%.

Implementation Example 1

Crude mirtazapine (HPLC purity 98.4%, 76 g) was dissolved in ethanol (186 g) at 60°C, treated with water (228 g) and decolourising charcoal (760 mg), and maintained at 70 – 75°C for 30 min. This liquid was filtered, the decolourising charcoal washed with ethanol (6.2 g) and the filtrate and washings cooled 20 – 30°C.

Next, water (714 g) was added dropwise during 30 min., followed by cooling to 0 – 5°C, the crystals filtered off and washed with a mixture (at ca. 0 – 5°C) of ethanol (15 g) and water (80 g). . These crystals were then dried at 70°C and crystalline mirtazapine hydrate (77.05 g) obtained. The properties of the crystalline mirtazapine hydrate obtained were as below.

- (1) water content: 2.3% by weight;
- (2) HPLC purity: 99.6%
- (3) m.p.: 121 –123°C
- (4) infra –red absorption spectrum: as shown in Fig. 1.

Implementation Example 2

Mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 1 (71 g) was dissolved in tert-butyl methyl ether (356 g) at 50°C and dried azeotropically, with the distillation of tert-butyl methyl ether (255.3 g).

This solution was cooled to 0 – 5°C, allowed to mature for 30 min. and filtered. The crystals obtained were rinsed with tert-butyl methyl ether (at ca. 0 – 5°C, 52 g) and dried to give white crystals of mirtazapine (52 g), the HPLC purity of which was 99.9%.

Implementation Example 3

Mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 1 (5 g) was preliminarily dried under reduced pressure at 55°C for 2 hours. The water content was 2.6% by weight.

Next, this preliminarily dried mirtazapine hydrate was crushed in a mortar and a powder obtained with average particle diameter 20.97µm, (measurements: *Brand Name* SALD 1100, medium: water, dispersant: Triton X – 100 (Rohm and Haas; measurements below were carried out in the same manner).

When this powder was dried at a reduced pressure of 1333 Pa at 90°C for 6 hours, the water content became 0.4% by weight. The average particle diameter of the powder obtained from this drying was examined and found to be 41.2 µm.

Implementation Example 4

Mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 1 (5 g) was preliminarily dried under reduced pressure at 55°C for 2 hours. The water content was 2.8% by weight.

Next, this preliminarily dried mirtazapine hydrate was crushed in a mortar and a powder obtained with average particle diameter 52.87 µm.

When this powder was dried at a reduced pressure of 1333 Pa at 90°C for 10 hours, the water content became 0.25% by weight. The average particle diameter of the powder obtained from this drying was examined and found to be 110.4 µm.

Implementation Example 5

Mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 1 (5 g) was preliminarily dried under reduced pressure at 55°C for 2 hours. The water content was 2.7 % by weight.

Next, this preliminarily dried mirtazapine hydrate was crushed in a mortar and a powder obtained with average particle diameter 47.7 µm.

When this powder was dried at a reduced pressure of 1333 Pa at 90°C for 4 hours, the water content became 0.4 % by weight, and with further drying for 3 hours, the water content became 0.27 % by weight. The average particle diameter of the powder obtained from that drying was examined and found to be 110.4 µm.

Comparative Example 1

Crude mirtazapine (HPLC purity 98.4%, 10 g) was dissolved in toluene (13 g) by heating at 75°C, decolourising charcoal (500 mg) was added, (the mixture) filtered and cooled to 0 – 5°C, and crystals allowed to separate out. The crystals were filtered, collected and dried to give mirtazapine (8.1 g). They were pale yellow, and contained a material which is insoluble in methanol. This mirtazapine was of 98.8% HPLC purity.

Comparative Example 2

Crude mirtazapine (HPLC purity 98.4%, 10 g) was dissolved in tert-butyl methyl ether (13 g) by heating at 55°C, decolourising charcoal (500 mg) was added, (the mixture) filtered and cooled to 0 – 5°C, and crystals allowed to separate out.

The crystals were filtered and on drying, gave mirtazapine (8.6 g)., This was pale yellow, and contained a material which is insoluble in methanol. This mirtazapine was of 98.2% HPLC purity.

(Patent p.11, computer doc p.13)

Production Example 1

1-(3-Hydroxymethylpyridyl-2-yl)-2-phenyl-4-methylpiperazine (1396.8 g), prepared according to the method of USP 4,062,848, was added portionwise under nitrogen, while stirring at 0 – 30°, to a reactor charged with purified concentrated sulphuric acid (5027.9 g). After the addition the internal reactor temperature was kept at 30 – 40°C for 8 hours.

The results of HPLC analysis of the material obtained indicate that 98.1% mirtazapine had been formed in the reaction mixture.

Water (8660 g) was dropped into this mixture at 0 – 5°C, and further water (1397 g) was added. After this, a solution of sodium hydroxide (3143 g) in water (9428 g) was added at below 30°C, the pH being adjusted to 1 – 2. This mixture was then decolourised at 20 – 30°C by adding decolourising charcoal (67 g), filtered, the decolourising charcoal washed with water (1330 g). The filtrate was treated and washed with toluene (2095 g), the toluene layer separated and the aqueous layer treated with toluene (2095 g), a solution of sodium hydroxide (936 g) in water (2810 g) was dripped in at below 50°C, rendering the pH more than 8. The layers were separated and the organic layer collected.

To this organic layer, at 50 – 60°C heptane (2095 mL) was then added, when crystals separated. The temperature was brought to 0 – 5°C and maintained thus for 1

hour. After filtration, the crystals were rinsed with a mixture of toluene (1600 mL) and heptane (1600 mL) cooled to 0 – 5°C, to give crude mirtazapine (1111.8 g) (absorbance at wavelength 600 nm: 2.4154 and transmittance at 400 nm: 0.01 %; colour difference index b value: 22.0).

The yield of crude mirtazapine obtained was 85% and its HPLC purity, 99.0%.

Implementation Example 6

Crude mirtazapine as obtained in Production Example 1 (120 g) was dissolved in methanol (360 ml), decolourised by adding decolourising charcoal (1.2 g), filtered and the decolourising charcoal washed with methanol (12 mL). After this, at 20 – 30°C and with stirring, deionised water (1116 mL) was dripped in and the temperature maintained for 1 hour.

This solution was then cooled to 0 – 5°C during one hour. After filtration, the crystals were rinsed with a mixture, cooled to 0 – 5°C, of methanol (43.2 mL) and deionised water (129.6 mL). The crystals were dried at 60°C to give mirtazapine hemihydrate (121.25 g, 97.7% yield).

Implementation Example 7

The crystalline mirtazapine hemihydrate obtained in Implementation Example 6 was dried under a reduced pressure of 1330 – 1862 Pa at 90 – 95°C. As measured by the Karl-Fischer method, the water content of the anhydrous mirtazapine obtained was 0.1 % by weight. Further the m.p. was 114 – 116°C.

Comparative Example 3

Crude mirtazapine as obtained in Production Example 1 was recrystallised according to the method cited in USP 4,062, 848. That is, the crude mirtazapine obtained as in Production Example 1 (20 g) was dissolved with heating in t-butyl methyl ether (140 ml), decolourising charcoal (0.2 g) and celite (0.2 g) were added, the decolouriser filtered off and the filtrate concentrated to a weight of 41.2 g. This was treated with t-butyl methyl ether (5.4 g), cooled to 3°C and crystallised. Subsequent filtration and drying at 50°C gave crystalline mirtazapine (16.5 g).

This crystalline material (10 g) was next dissolved in petroleum ether (40 – 60°C, 200 ml) with heating, cooled to 0 – 5°C and crystalline mirtazapine (4 g) obtained. The crystalline mirtazapine obtained was dried at 1330 - 1995 Pa reduced pressure at 900 – 95°C. As measured by the Karl-Fischer method, the water content of the anhydrous mirtazapine obtained was 0.1 % by weight.

Next, the crystals obtained in Implementation Example 7 and in Comparative Example 3 were introduced into dishes (Ger: Schale) in a constant temperature room at 25°C and under 75% humidity and the variation in the amount of water absorbed was examined. The results are shown in Fig. 2. The amount of water absorbed was calculated by the formula:

Amount of water absorbed (weight %)

$$= \frac{[\text{weight of crystals after absorption (g)} - \text{weight of crystals before absorption (g)}]}{[\text{weight of crystals before absorption (g)}]} \times 100.$$

From the results shown in Fig. 2 the absorption of water by the anhydrous mirtazapine crystals of Implementation Example 7 after 500 hours is exceptionally low vis a vis the anhydrous mirtazapine crystals of Comparative Example 3, the low hygroscopicity being thus seen to be remarkably superior.

Implementation Example 8

Crude mirtazapine (HPLC purity: 99.0%, 1195.46 g) was dissolved in methanol (4728 g) at 0 – 5°C, this treated with decolourising charcoal (12g) and stirred at 5°C for 15 min. After this mixture was filtered at 0 – 5°C, ion-exchanged water (4065 g) was run into the filtrate and seeding crystal (100 mg) added. At 0 – 10°C, ion-exchanged water (9707 g) was dripped in causing crystallisation. After stirring for 1 hour at 0 – 5°C and filtration, the crystals were washed with a mixture of methanol (34 g) and ion-exchanged water (1291 g), (temperature of liquid: 5°C). Drying under reduced pressure (4 – 5.3 kPa) at 50 – 60°C proceeded until the moisture content was below 3.5 weight %. The material was crushed with a handmill to obtain mirtazapine hydrate crystals of average particle diameter 20µm. The X-ray diffraction of mirtazapine hydrate before crushing was examined. The results are shown in Table 3. The conditions of measurement of the X-ray diffraction is shown below.

[X-ray diffraction conditions]

1.	Measuring device: Rigaku Electrical	A7RV
2.	Irradiation X-ray	CuK α line
3.	Accelerator voltage	30 kV
4.	Accelerator current	15 mA

Based on the X-ray diffraction results the crystal parameters were calculated. The results follow below:

1. Crystal type monoclinic
2. *Brave* lattice Primitive
3. Space group (P2₁ / α)
4. Z value 4
5. Lattice parameters
 $a = 9.006 (1) \text{ \AA}$
 $b = 17.309 (2) \text{ \AA}$
 $c = 9.801 (1) \text{ \AA}$
 $\beta = 106.07 (1) \text{ deg.}$
 $V = 1468.1 (4) \text{ \AA}^3$

The method of *least squares* was used with these results as basis to effect precision. Atomic coordinates, isotropy temperature factors, (Beq) and occupancy ratios (occ), anisotropy temperature factors, interatomic (connective) distances and connective angles together with rotation angles were sought.

Atomic coordinates, isotropy temperature factors and occupancy ratio are shown in Table 1, anisotropy temperature factors in Table 2, interatomic (connective) distances in Table 3, connective angles in Table 4 and rotation angles in Table 5.

(p. 16) Table 1

Atom	x	y	z	Beq	occ
------	---	---	---	-----	-----

(p. 17) Table 2

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

(p. 18) Table 3

Interatomic Distances					
Atom	Atom	Distance (Å)	Atom	Atom	Distance (Å)

(p. 18) Table 4

Interatomic Connective Angles							
Atom	Atom	Atom	Angle°	Atom	Atom	Atom	Angle°

(p. 19) Table 5

Interatomic Rotation Angles									
Atom	Atom	Atom	Atom	Angle°	Atom	Atom	Atom	Atom	Angle°

Based on the above results, the molecular structure of mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 8 is shown in Fig. 4.

Further, for mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 8, the crystal structures along the a, b and c axes are shown in Figs. 5, 6 and 7 respectively.

In each drawing, the hydrogen atoms have been computed geometrically. Also, the positions of the hydrogen atoms of water molecules could not be determined from the electron densities.

From the above results, the space group of mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 8 is $P2_1/a$; it has a centre of symmetry and thus racemic forms exist.

Further, the positions of the oxygen atoms of the water molecules were determined from the electron density distribution. When examining the electron distribution, *there was understood to be two locations of high probability near the centre of symmetry*. This distance is 1.75Å, and considering the comparison with the van der Waals radius of the oxygen atom of 1.4Å, it is difficult to think of two oxygen atoms within a distance of 1.75Å. Consequently, as the water molecules' oxygen atoms do not exist simultaneously at these two sites, it is presumed that they occupy these sites in a (probably temporally) disordered manner.

Accordingly, hypothesising that the oxygen atoms exist at the two sites, the occupancy ratio was changed and rendered more precise as a parameter. The result converged on an occupancy ratio in the vicinity of 0.5.

It is thus thought that one oxygen atom of the water molecule exists in two sites in a disordered state. Finally, fixing the occupancy ratio at 0.5, the other parameters were refined.

Further, with the water molecules' occupancy ratio being 0.5, the ratio of mirtazapine and water molecules in the crystal becomes 2:1.

Also, in the crystal, hydrogen bonds between the mirtazapine nitrogen atoms and the water molecules' oxygen atoms can be formed (bonds shown as dashed lines in the Figure). These bond distances are as shown below. O (1)• is an atom moved by a symmetry operation.

N (1)O (1) : 2.752 (7) Å

N (1)O (1) • : 2.968 (7) Å

Implementation Example 9

When mirtazapine hydrate obtained in Implementation Example 8 was dried for 17 hours in surroundings at 50 – 60°C, its water content became 2.2%. Furthermore, when it was heated in surroundings at 85 – 95°C for 23 hours, anhydrous mirtazapine crystals with a water content of 0.58% was obtained (average particle diameter: 118 µm).

Next, these anhydrous mirtazapine crystals were crushed, and crystals with an average diameter of 59µm obtained. A photomicrograph (x 200) of the crystals obtained is shown in Fig. 9.

Next, when the crystals obtained were in surroundings of 85 – 95°C for 6 hours, the water content became 0.14%; on further heating them at 95 – 105°C for 7 hours, the water content became 0.05%. The average particle diameter of this anhydrous mirtazapine was 130 µm. A photomicrograph (x 200) of the crystals obtained is shown in Fig. 10.

From the above results it is seen that crushed anhydrous mirtazapine crystals grow as they are dried.

Implementation Example 10

When mirtazapine hydrate as obtained in Implementation Example 8 was dried under a reduced pressure of 600 – 1333 Pa at 85 – 105°C, the water content 6 hours after starting the drying was 0.46% by weight and after 10 hours, 0.3%, when 999.5 g of anhydrous mirtazapine were obtained. The properties of the crystalline mirtazapine obtained were as below:

- (1) Water content: 0.3% by weight;
- (2) HPLC purity: 99.8%;
- (3) X-ray powder diffraction: (Rigaku Electrical *miniflex*, CuKα line, 30 kV, 15 mV): The results are shown in Fig. 8.

Implementation Example 11

Crude mirtazapine (84kg, HPLC purity 98.8%) was dissolved under a nitrogen atmosphere in methanol (332 kg) by stirring at 2 – 4°C for 35 min. Decolourising charcoal (1 kg) was added and stirring maintained at 2 – 4°C for 30 min. After filtration

at 0 – 2°C, deionised water (285 kg) was introduced into the filtrate during 30 min. and seeding crystals (80 g) were added. At 5 – 7°C deionised water (682 kg) was dripped in, causing crystallisation. After being stirred for 65 min. at 1 – 5°C, the crystals were filtered off and rinsed with a mixture (whose temperature was 0 – 5°C) of methanol (24 kg) and deionised water (90.8 kg). As a result, damp crystals (93.3 kg) were obtained. Their dry weight was 80.5 kg.

The damp crystals (87 kg) were added under a nitrogen atmosphere to methanol (297.1 kg), stirred at 2.8°C, further methanol (24 kg) was added, stirred to dissolution. decolourising charcoal (1 kg) was added, followed by stirring at 3.3°C for 15 min. After filtration at 3.4°C, deionised water (255 kg) was dripped into the filtrate during 45 min. and seeding crystals (80 g) added. At 5 – 7.8°C, deionised water (666 kg) was dripped in over 75 min. After stirring at 2.6 – 5°C for 40 min. and filtration, the crystals obtained were rinsed with a mixture (at 2.6°C) of methanol (21.6 kg) and deionised water (81.2 kg) and damp crystals (83.9 kg) obtained. When dried under a reduced pressure of 266 - 533 Pa at 60 - 95°C, for 7 hours, 52.5 g of anhydrous mirtazapine were obtained. The purity of this crystalline anhydrous mirtazapine was 99.997%. The average particle diameter of the obtained crystals was 25.5 µm, the bulk density was 0.27 g / mL *mobile* and 0.51 g / mL, *static*. Also, absorbance at wavelength 600 nm was 0.0048 and transmittance at 400 nm: 98.84%; the colour difference index b value was 2.42.

Possibilities for Industrial Use

The result we present is, according to the production method of this invention, a hardly hygroscopic, stable, anhydrous crystalline mirtazapine which can be produced by a simple industrial process.

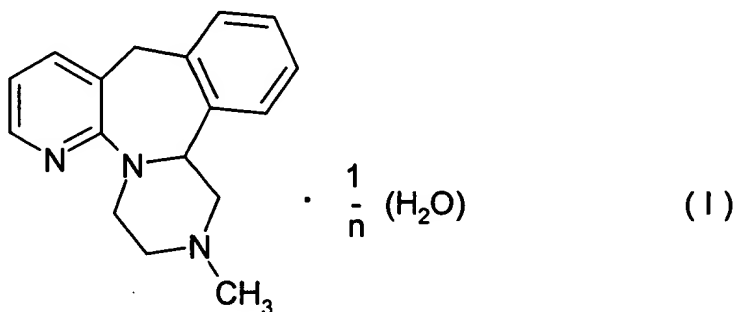
Furthermore, because of the superior non-hygroscopicity of the crystalline anhydrous mirtazapine of this invention, it will be ideally applicable, for example, as an antidepressant.

Range of Claims

1. Anhydrous mirtazapine crystals of low hygroscopicity, absorbing 0.6% or less by weight of moisture when kept at 25°C and atmospheric pressure in an atmosphere of 75% relative humidity for 500 hours.
2. Anhydrous mirtazapine crystals as in Claim 1 above, containing 0.5% by weight or less of water.
3. A method for the production of anhydrous mirtazapine crystals which absorb 0.6% or less by weight of moisture when kept at 25°C and atmospheric pressure in an atmosphere of 75% relative humidity for 500 hours, a special feature of which method being to dry the crystals of mirtazapine hydrate.

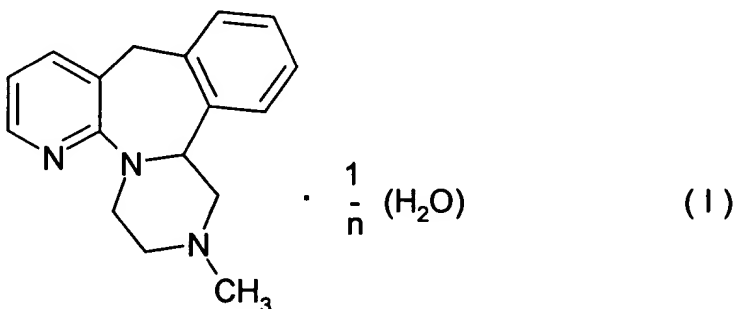
4. A method for the production of anhydrous mirtazapine crystals as in Claim 3 above, in which the drying is done after pulverising the crystals of mirtazapine hydrate.

5. A method for the production of anhydrous mirtazapine crystals as in Claim 3 above, as these are shown in formula (I) (in which n represents an integer 1 - 5).



6. A method for the production of anhydrous mirtazapine crystals as in Claim 3 above, in which crystals of mirtazapine hydrate are dried by heating under reduced pressure.

7. Crystals of mirtazapine hydrate shown in formula (I) (in which n represents an integer 1 - 5).



8. A method for the production of crystalline mirtazapine hydrate the special feature of which is the crystallisation of crude mirtazapine using water-soluble polar organic solvents and water.

9. A method for the production of crystalline mirtazapine hydrate as in Claim 8 above, in which crude mirtazapine is crystallised from mixed solvents comprising water-soluble polar organic solvents and water.

10. A method for the production of crystalline mirtazapine hydrate as in Claim 8 above, in which crude mirtazapine is dissolved in a water-soluble polar organic solvent, after which water is added.

11. A method for the production of crystalline mirtazapine hydrate as in Claim 10 above in which the temperature of the solution of crude mirtazapine in a water-soluble polar organic solvent s adjusted to 0 – 30°C.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.